

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

IMPLICATION DU SYSTÈME DOPAMINERGIQUE NIGROSTRIATAL
DANS L'APPRENTISSAGE D'HABILETÉS MOTRICES CHEZ L'HUMAIN

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
FRANÇOIS PAQUET

MAI 2008

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, Marc-André Bédard, pour ses conseils scientifiques et son soutien pédagogique tout au long de mon cheminement doctoral. Merci au personnel de l'unité des troubles du mouvement du Centre hospitalier de l'Université de Montréal et du Centre de recherche Fernand Seguin de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine pour l'appui logistique, l'espace de travail et le cadre de recherche clinique nécessaire à la réalisation de mes expérimentations. Merci aux membres de mon comité de thèse pour l'intérêt porté à mes travaux.

Merci à ma famille et à mes amis pour l'appui et les encouragements. À ma conjointe Susie et à mon petit Thomas pour le soutien et l'amour. Sans vous, rien de cela n'aurait pu être possible.

Je tiens également remercier Louis Richer, professeur de psychologie à l'Université du Québec à Chicoutimi. Merci d'avoir fait naître un intérêt pour la neuropsychologie et de m'avoir donné une première chance. Merci à Mathieu Gatusso, professeur de psychologie au Collège Jean-de-Brébeuf. Sans toi, mon cheminement de carrière serait bien différent. Merci au directeur général et au directeur des études du collège Jean-de-Brébeuf. Merci pour la confiance, il n'y a pas de meilleure marque d'appréciation...

Merci à Jean-Yves Groulx pour les leçons de badminton et de vie. Merci à Christophe Fortin pour l'ensemble de son œuvre... Cordiales salutations à mes amis du doctorat : Walter, Simon, Mélanie, Mathieu, Maxime et Pierre-Luc.

TABLE DES MATIÈRES

TABLEAUX ET DES FIGURES	vi
LISTE DES ABRÉVIATIONS	vii
RÉSUMÉ	ix

CHAPITRE I

CONTEXTE THÉORIQUE	1
1.1. APPRENTISSAGE MOTEUR	1
1.2. SUBSTRATS ANATOMIQUES DE L'APPRENTISSAGE MOTEUR	4
1.2.1. Implication du striatum dans l'apprentissage moteur	5
1.3. IMPLICATION DE LA DOPAMINE DANS L'APPRENTISSAGE MOTEUR	16

CHAPITRE II

PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS GÉNÉRAUX ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE...	21
2.1. PROBLÉMATIQUE À L'ÉTUDE	22
2.2. HYPOTHÈSES	24

CHAPITRE III

COMPARAISON DE L'EFFET DE L'OLANZAPINE ET DE L'HALOPÉRIDOL SUR LES CAPACITÉS D'APPRENTISSAGE PROCÉDURAL DE PATIENTS SCHIZOPHRÈNES ET SUR LA SATURATION DES RÉCEPTEURS D ₂ DU STRIATUM.....	26
3.1. RÉSUMÉ/ABSTRACT	29
3.2. INTRODUCTION	30
3.3. METHODS	31
3.3.1. Subjects.....	31
3.3.2. SPECT	32
3.3.3. Task description.....	33
3.3.4. Data and statistical method	34
3.4. RESULTS	35

3.4.1. Sociodemographic and clinical data	35
3.4.2. Procedural learning task.....	35
3.4.3. SPECT analysis	36
3.4.5. Correlation analysis	36
3.5. DISCUSSION	38
3.6. CONCLUSION	42
3.7. REFERENCES.....	43

CHAPITRE IV

ADAPTATION SENSORIMOTRICE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE PARKINSON : ÉVIDENCES D'UN DÉFICIT DE CONSTRUCTION DES PROGRAMMES MOTEURS IMPLIQUANT LA DOPAMINE STRIATALE53

4.1. RÉSUMÉ/ABSTRACT	56
4.2. INTRODUCTION	57
4.3. MATERIALS AND METHODS	59
4.3.1. Participants	59
4.3.2. Experimental Procedure.....	60
4.3.3. Behavioral Data Processing	61
4.3.4. Data Analyses and Statistical Methods.....	62
4.4. RESULTS	63
4.4.1. Sociodemographic and Pre-exposure Data	63
4.4.2. CMPT Parallel Versions	64
4.4.3. ON vs OFF PD patients	64
4.4.4. ON PD patients vs Control subjects.....	65
4.4.5. OFF PD patients vs Control subjects.....	65
4.4.6. Correlations analyses	66
4.5. DISCUSSION	66
4.6. ACKNOWLEDGEMENT	70
4.7. REFERENCES	71

CHAPITRE V

DISCUSSION	82
5.1. COMPARAISON DE L'EFFET DE L'OLANZAPINE ET DE L'HALOPÉRIDOL SUR LES CAPACITÉS D'APPRENTISSAGE PROCÉDURAL DE PATIENTS SCHIZOPHRÈNES ET SUR LA SATURATION DES RÉCEPTEURS D ₂ DU STRIATUM.....	83
5.2. ADAPTATION SENSORIMOTRICE DANS LA MALADIE DE PARKINSON	88
RÉFÉRENCES	94

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Table 3.1. Sociodemographic and Clinical Characteristic in Each Group	48
Table 3.2. ¹²³ Iodine-IBZM Striatal Binding in Each Group	49
Figure 3.1. Group Performance on Each Block of Trials	50
Figure 3.2. Learning Variables in the Three Groups Of Subjects	51
Figure 3.3. Relationship Between Learning Variables and D2 Receptor Occupancy in the Haloperidol-Treated Patients	51
Figure 3.3. Relationship Between Learning Variables and D2 Receptor Occupancy in the Haloperidol-Treated Patients	52
Table 4.1. Comparisons between the two groups of subjects	75
Figure 4.1. Experimental conditions	76
Figure 4.2. Initial Direction Angle (IDA) in a Right – Left inversion trial	77
Figure 4.3. Performance of the whole sample in the two versions of the CMPT	78
Figure 4.4. Examples of individual trajectories in the first and last trial of the CMPT (Right- Left inversion)	79
Figure 4.5. Performances in each block of trials	80
Figure 4.6. Groups performance on the CMPT	81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviations : texte en anglais

ANOVA: Analysis of Variance

¹²³I-IBZM: Iodine 123-iodobenzamide

CMPT: Computerized Mirror Pointing Task

CVTT: Computed Visual Tracking Task

DSM: Diagnostic and Statistical Manual

ESRS: Extrapyramidal Symptoms Rating Scale

fMRI: Functional magnetic resonance imaging

IDA: Initial Direction Angle

MMSE: Mini-Mental State Examination

OFF: Following Dopaminergic Treatment Withdrawal

ON: During Dopaminergic Steady State Treatment

PANSS: Positive and Negative Symptoms Scale

PD: Parkinson's Disease

PET: Photon Emission Tomography

r²: Coefficient of Determination

RMSE: Root Mean Squared Error

ROI: Region of Interest

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Abréviations : texte en français

¹²³I-IBZM : Iodine 123-iodobenzamide

AMS : Aire motrice supplémentaire

CH : Chorée de Huntington

DTA : Démence de type Alzheimer

GPI : Globus pallidus interne

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MP : Maladie de Parkinson

NGC : Noyaux gris centraux

NST : Noyaux sous-thalamiques

SEP : Signes extrapyramidaux

SNr : Substance noire *pars reticulata*

SNC : Substance noire *pars compacta*

TEP : Tomographie par émission de positron

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

TIPR : Tâche informatisée de poursuite rotative

RÉSUMÉ

L'apprentissage moteur est un type d'apprentissage procédural représenté par l'acquisition progressive d'une habileté motrice ou sensorimotrice. Ce genre d'apprentissage implique des expositions répétées à une tâche ou à une situation invariable. Les substrats anatomiques sous-jacents à l'apprentissage moteur sont de mieux en mieux documentés. Certains auteurs suggèrent que le striatum est impliqué dans un processus de modification des programmes moteurs en fonction des paramètres de la situation. Des résultats obtenus au cours des dernières années suggèrent un rôle déterminant de la dopamine dans ce processus d'apprentissage. Les deux articles proposés dans le cadre de cette thèse visent à préciser ce phénomène en étudiant le rôle du système dopaminergique nigrostrié dans l'apprentissage moteur.

Le premier article évalue les capacités d'apprentissage moteur de patients schizophrènes traités soit avec de l'halopéridol (un antipsychotique classique) ou avec de l'olanzapine (un antipsychotique atypique). Les capacités d'apprentissage de ces patients sont évaluées par l'entremise d'une tâche de poursuite rotative. Les résultats obtenus sont mis en relation avec une mesure *in vivo* du niveau de saturation des récepteurs dopaminergiques D₂ du striatum. Le niveau de saturation des récepteurs dopaminergiques est évalué grâce à un examen tomographique par émission monophotonique (TEMP) couplé à l'administration d'Iode 123-iodobenzamide (¹²³I-IBZM). Les résultats obtenus montrent que les capacités d'apprentissage moteur des patients traités avec halopéridol sont affectées en comparaison de celles de sujets contrôles. Aucune différence n'est remarquée lorsque la performance des patients traités avec olanzapine est comparée à celle des sujets du groupe contrôle. Dans le groupe halopéridol, une corrélation significative est observée entre les déficits d'apprentissage moteur et le niveau d'occupation des récepteurs D₂ du striatum.

Dans le second article, l'impact de la médication dopaminergique sur les capacités d'adaptation sensorimotrice de patients parkinsoniens est étudié. Les patients sont évalués avec et sans leur régime habituel de lévodopa à un délai test re-test de 24 heures. Cette étude permet de préciser le rôle de la déplétion dopaminergique nigrostriatale. Sur le plan fonctionnel, cette étude s'intéresse également à l'hypothèse d'une implication dopaminergique striatale dans le processus d'inhibition des anciens mouvements au profit des nouveaux, qui sont mieux adaptés. Les résultats obtenus montrent que les patients persistent à effectuer les mouvements anciens lorsqu'ils sont privés de lévodopa. Ces sujets s'adaptent peu à la tâche malgré les essais répétés. Ce phénomène n'apparaît pas si le traitement dopaminergique est réinstauré. De façon générale, les résultats obtenus dans le cadre de ces études montrent un lien direct et un rôle prépondérant de la dopamine striatale dans l'apprentissage de séquences motrices et dans l'adaptation sensorimotrice.

Mots clés : apprentissage moteur, apprentissage de séquences motrices, adaptation sensorimotrice, SPECT, dopamine, récepteurs D₂, striatum, schizophrénie, maladie de Parkinson, neuroleptiques, lévodopa.

CHAPITRE I
Contexte théorique

1.1. Apprentissage moteur

L'intérêt pour l'apprentissage moteur émerge de l'étude du cas H.M., un patient ayant subi une résection bilatérale des lobes temporaux médians pour soulager une épilepsie réfractaire. Suite à l'opération, ce patient s'est retrouvé dans l'incapacité de retenir toute nouvelle information factuelle (Scoville, Dunsmore, Liberson, Henry, & Pepe, 1953). H.M. demeure cependant habileté à apprendre certaines tâches visuo-motrices, comme la poursuite d'une cible en rotation¹ (Cohen, Eichenbaum, Deacedo, & Corkin, 1985; Corkin, 1968). Ces observations cliniques mènent à l'élaboration d'un modèle de la mémoire qui différencie la mémoire déclarative de l'apprentissage procédural. La mémoire déclarative se rapporte aux contenus et supporte la mémorisation consciente. Elle implique l'encodage, la récupération et la reconnaissance des faits ou des événements. L'apprentissage procédural concerne le savoir faire et se caractérise par l'acquisition d'une habileté. Les apprentissages procéduraux se développent progressivement à force d'expositions répétées à une situation (Cohen & Squire, 1980).

Les tâches utilisées pour évaluer l'apprentissage procédural sont hétérogènes. Il est possible d'estimer l'apprentissage procédural à l'aide de tâches cognitivo-perceptuelles comme la tour de Toronto², la tâche de réaction sérielle³ ou la lecture en miroir⁴. Ce type d'apprentissage peut également être évalué par l'entremise de tâches motrices comme la poursuite rotative ou le dessin en miroir⁵. Certaines données proposent que les processus sous-jacents aux apprentissages procéduraux cognitivo-perceptuels et moteurs sont distincts

¹ La tâche de poursuite rotative consiste à suivre une cible disposée sur une table tournant à l'aide d'un stylet. Il existe maintenant des versions informatisées de cette tâche demandant au sujet de suivre une cible qui se déplace à l'écran à l'aide de la souris de l'ordinateur.

² La tour de Toronto est constituée d'une plate-forme, qui contient trois tiges. Sur l'une de ces tiges sont placés quatre disques perforés de couleurs différentes. Le sujet doit déplacer ces disques, un à la fois, en un nombre minimal de coups, à partir de la tige de l'extrême gauche vers la tige de l'extrême droite, sans placer une couleur foncée sur une couleur pâle.

³ La tâche de réaction sérielle consiste à localiser la position d'un cercle à l'intérieur d'un carré sur un écran d'ordinateur (quatre positions possibles) et à répondre le plus rapidement en identifiant sa localisation sur les touches correspondantes d'un clavier.

⁴ La tâche de lecture en miroir consiste à lire des mots écrits en sens inverse ou des mots écrits en sens habituel, mais avec des lettres inversées.

⁵ La tâche de dessin en miroir consiste à tracer le contour d'une figure en se guidant sur un miroir qui reflète le tracé de façon inversée. De plus, le sujet ne peut percevoir directement sa main.

et supportés par des systèmes neuroanatomiques différents (Harrington, Haaland, Yeo, & Marder, 1990)

L'apprentissage moteur découle principalement d'expositions directes et répétées à une tâche invariable (Karni, 1996; Squire, 1992). Il reposerait sur l'établissement d'un réseau d'associations ou d'un modèle interne permettant la concordance entre l'information sensorielle et l'acte moteur devant être réalisé (Wolpert, Ghahramani, & Jordan, 1995). Certains auteurs proposent l'existence de différents sous-types d'apprentissages moteurs et différencient l'apprentissage de séquences motrices de l'adaptation sensorimotrice (Doyon & Benali, 2005; Doyon, Penhune, & Ungerleider, 2003). L'apprentissage de séquences implique l'acquisition d'une suite de mouvements qui composent un comportement structuré, alors que l'adaptation sensorimotrice fait appel aux capacités de modification d'un schème de mouvement en vue de compenser des changements environnementaux (Doyon, Owen, Petrides, Sziklas, & Evans, 1996; Grafton, Woods, & Tyszka, 1994). Diverses tâches expérimentales permettent d'évaluer spécifiquement ces différents types d'apprentissages moteurs. Par exemple, des tâches de réaction sérielles ou de poursuite rotative sont utilisées pour évaluer l'apprentissage de séquences motrices. L'adaptation sensorimotrice est fréquemment évaluée par la transformation des relations entre un mouvement et sa perception subjective. On utilise alors une réflexion miroir du champ visuel ou encore l'application d'un champ de force constant sur le membre déplacé afin de créer une distorsion entre le mouvement et sa perception. Peu importe la tâche employée ou le sous-type d'apprentissage évalué, l'apprentissage moteur se mesure par une réduction du temps de réaction, une diminution du nombre ou de la taille des erreurs au cours des essais successifs ou par des changements en ce qui concerne la synergie ou la cinétique du mouvement (Doyon, 1997; Doyon, Laforce, Bouchard, Gaudreau, Roy, Poirier, et al., 1998). Avec l'entraînement, les paramètres ou composantes de l'acte moteur s'intègrent jusqu'à ce que la performance soit optimale. À ce moment, il y a peu de place pour une amélioration supplémentaire de la performance, laquelle demeure relativement stable d'un essai à l'autre. Le sujet peut alors réaliser la tâche avec un niveau d'effort ou d'attention limité (Doyon et al., 2003).

Selon Halsband et Lange (2006), l'apprentissage moteur est composé de trois phases consécutives et distinctes. Au cours de la phase initiale, le sujet associe les indices proprioceptifs ou visuels aux actes moteurs qu'il doit effectuer (Cunningham & Welch, 1994; Imamizu, Uno, & Kawato, 1995). Le sujet adapte ses mouvements par essais et erreurs en fonction de ce qu'il perçoit de sa propre performance alors qu'il est en pleine réalisation d'un essai. Selon Petersen et son groupe (1998), la construction des associations sensorimotrices nécessaires à la réalisation optimale de l'acte moteur est étroitement liée à certains processus attentionnels. La phase initiale de l'apprentissage moteur ferait également appel à certains processus explicites d'apprentissage (Brown & Robertson, 2007; Imamizu, Sugimoto, Osu, Tsutsui, Sugiyama, Wada, & Kawato, 2007). Lorsqu'il est mis en contact avec la tâche, le sujet prend conscience des paramètres impliqués puis adapte sa performance. Ceci expliquerait pourquoi la phase initiale de l'apprentissage moteur se caractérise par des mouvements lents et irréguliers. L'expérience acquise lors des essais précédents est intégrée explicitement puis considérée au moment des essais subséquents. Même si les performances sont variables, une amélioration rapide de l'acte moteur est habituellement remarquée. Cette amélioration s'observe généralement au cours des tout premiers essais et souvent même à l'intérieur d'une seule séance d'exposition à la tâche.

La seconde phase de l'apprentissage moteur (phase intermédiaire) prend place dans les essais subséquents à la première phase. Selon la complexité de la tâche à réaliser, elle peut survenir durant la première séance d'exposition à la tâche ou lors d'une séance ultérieure. La phase intermédiaire se caractérise par une amélioration de la performance plus faible que lors de la phase initiale. Les mouvements sont plus réguliers d'un essai à l'autre. L'amélioration de la performance serait peu reliée aux paramètres explicites de la tâche et impliquerait la mise en place ou le raffinement de programmes moteurs adaptés (Graybiel, 1998; Jog, Kubota, Connolly, Hillegaart, & Graybiel, 1999). Ce processus d'adaptation implicite est souvent qualifié de contrôle hors-ligne, ce qui signifie qu'il implique des ajustements ou des modifications en ce qui concerne les programmes moteurs entre les essais ou les séances d'expérimentation (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004).

La dernière phase de l'apprentissage moteur se caractérise par une optimisation de la performance. Lors de cette phase, l'amélioration reste faible mais il y a stabilisation de la performance d'un essai à l'autre. Les variables cinétiques de l'acte moteur deviennent de plus en plus automatisées, c'est-à-dire qu'elles peuvent être réalisées sans y consacrer un niveau élevé d'attention (Halsband et Lange, 2006). À ce stade, les rétrocontrôles visuels et proprioceptifs sont moins essentiels à la réalisation de la tâche. Le sujet commet alors peu d'erreurs (Brooks, Hilperath, Brooks, Ross, & Freund, 1995; Newell, Morris, & Scully, 1985). Les apprentissages moteurs optimisés semblent également résistants au passage du temps. Il est ainsi possible d'obtenir de bonnes performances à une tâche malgré une période d'inactivité pouvant varier de quelques heures à plusieurs jours, voir même plusieurs années (Ungerleider, Doyon, & Karni, 2002).

1.2. Substrats anatomiques de l'apprentissage moteur

L'étude des substrats neuroanatomiques sous-jacents à l'apprentissage moteur a connu une forte évolution au cours des dernières années. De nouvelles connaissances issues d'études chez l'animal et chez l'homme, et en particulier en imagerie fonctionnelle, ont permis une meilleure caractérisation de la contribution de certaines régions du cerveau dans les processus d'apprentissage moteur. L'intégrité des noyaux gris centraux (NGC), du cervelet et des régions corticales motrices du cortex frontal semble essentielle à l'apprentissage moteur (Bachevalier & Mishkin, 1984, Doyon, Gaudreau, Laforce, Castonguay, Bedard, Bedard, & Bouchard, 1997, Doyon, Song, Karni, Lalonde, Adams, & Ungerleider, 2002; Graybiel, 1995; Laforce & Doyon, 2002; Squire, 1992; Ungerleider, 1995; van Mier, Tempel, Perlmutter, Raichle, & Petersen, 1998). La contribution spécifique de ces régions cérébrales est cependant mal connue et les mécanismes neurophysiologiques et neurochimiques sous-jacents le sont encore moins.

On rapporte que le cortex préfrontal est activé durant les premiers moments de l'apprentissage moteur. Cette observation est conséquente avec le rôle démontré de cette région dans la motricité et les processus attentionnels (Deiber, Wise, Honda, Catalan, Grafman, & Hallett, 1997; Jueptner & Weiller, 1998). Plus spécifiquement, le cortex

préfrontal dorsolatéral semble impliqué dans la phase d'essais et d'erreurs permettant l'intégration des contingences spécifiques de la tâche (Halsband & Lange, 2006). Le cortex préfrontal faciliterait l'association entre certains indices visuels et les commandes motrices en fonction des règles de la tâche.

Plusieurs régions du cervelet sont activées durant les premiers stades de l'apprentissage moteur (Seitz, Canvan, Yaguez, Herzog, Tellmann, Knorr et al., 1997; Van Mier et al., 1998). Certaines évidences suggèrent une activation additionnelle du cervelet durant la phase de consolidation des apprentissages moteurs (Ungerleider et al., 2002). L'augmentation de l'activité du cervelet remarquée en début d'apprentissage peut être associée à la détection et à la correction des erreurs. Avec la pratique, le sujet commet de moins en moins d'erreurs et les rétrocontrôles deviennent moins importants.

1.2.1. Implication du striatum dans l'apprentissage moteur

Squire (1982) est un des premiers à proposer une implication de la voie corticostriatale dans l'apprentissage moteur. Son hypothèse est appuyée par certaines données animales (Bachevalier & Mishkin, 1984) ainsi que par les résultats d'études évaluant les capacités d'apprentissage moteur de patients atteints de maladies dégénératives qui affectent le fonctionnement des régions striatales (Bondi & Kazniak, 1991; Gabrieli, Stebbins, Singh, Willingham, & Goetz, 1997; Harrington et al., 1990; Heindel, Butters, & Salmon, 1988; Heindel, Salmon, Shults, Walicke, & Butters, 1989; Sarazin, Deweer, Merkl, Von Poser, Pillon, & Dubois, 2002). De nombreuses données en imagerie viennent également suggérer une implication striatale dans l'apprentissage moteur (Doyon, 1997; Doyon et al., 2002; Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994; Lafleur, Jackson, Malouin, Richards, Evans, & Doyon, 2002; Seidler, Noll, & Chintalapati, 2006; Tracy, Faro, Mohammed, Pinus, Christensen, & Burkland 2001).

Les NGC représentent un ensemble de structures sous corticales impliquées dans une variété de fonctions motrices, associatives, cognitives et mnésiques. Les NGC sont composés du striatum, du globus pallidus, de la substance noire et des noyaux sous-thalamiques (NST)

(Bolam, Hanley, Booth, & Bevan, 2000). Le striatum (formé du noyau caudé et du putamen) est la cible principale des projections corticales qui rejoignent les NGC. Les projections motrices, sensorielles, associatives et limbiques rejoignent le striatum selon une organisation topographique stricte (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander 1994). Cette topographie est maintenue dans les voies de passage du striatum, c'est-à-dire au niveau du globus pallidus et de la substance noire puis au niveau des structures de sortie thalamiques. Le thalamus projette de façon convergente vers le lobe frontal. L'organisation topographique est maintenue dans diverses sous régions anatomiques du lobe frontal. Ce type d'organisation en boucles cortico-striato-pallido-thalamo-frontale suggère à la fois une ségrégation et une convergence de l'information neuronale et des fonctions comportementales associées (Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990). Le lobe frontal assurerait l'intégration de ces voies motrices, sensorielles et limbiques dissociées et mutuellement influentes (Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Alexander et al., 1990; Alexander, 1994).

En raison de la convergence d'informations en provenance de diverses régions corticales, le striatum semble en position idéale pour intégrer des informations sensorielles, motivationnelles et motrice (Hadj-Bouziane, Meunier, & Boussaoud, 2003). De façon plus spécifique, son rôle serait de favoriser la précision des mouvements en fonction du contexte de réalisation (Brown, Chen, Wang, Kuhn, Doyle, Yarrow, et al., 2006). Des études menées chez l'animal renforcent une telle conception en montrant des changements neuronaux dans le striatum en fonction des étapes d'apprentissage d'une tâche de labyrinthe en T (Jog et al., 1999). Dans cette expérimentation, les rats doivent apprendre à répondre à un indice auditif qui leur indique de tourner à droite ou à gauche. Au fil des essais, les patrons de décharge des neurones du striatum se modifient. C'est alors qu'une forte diminution des décharges neuronales associées aux comportements de milieu de parcours, comme la perception du stimulus auditif et l'exécution du changement de direction, est remarquée. Parallèlement, une augmentation des taux de décharges des neurones striataux est observée lors du départ (le taux passant de 44 à 88%) ainsi que lors de la réception de la récompense (le taux passant de 29 à 88%). Ces résultats suggèrent que s'opère une reconfiguration de certains circuits neuronaux striataux au cours de l'apprentissage moteur. Certains modèles proposent que la

pratique répétée d'une activité motrice permette le développement graduel de représentations neuronales regroupées. Ce processus favoriserait la formation de séquences motrices automatisées déclenchées dans un contexte environnemental spécifique (Graybiel, Aosaki, Flaherty, & Kimura, 1994; Graybiel, 1995; Graybiel, 1998).

Les afférences provenant du cortex cérébral cheminent à l'intérieur de la voie corticostriatale par l'entremise de deux passages distincts (Albin, Young, & Penney, 1989, DeLong, 1990). La voie directe implique des projections inhibitrices du striatum vers la substance noire *pars reticulata* (SNr) et le globus pallidus interne (GPi). Ces structures projettent ensuite vers le thalamus. L'information qui emprunte la voie indirecte est acheminée par l'entremise d'un réseau structurel complexe (Shink, Bevan, Bolam, & Smith, 1996). Cette voie comprend des projections inhibitrices du striatum vers le globus pallidus. Le globus pallidus envoie des projections inhibitrices vers les NST ainsi que vers le GPi et la SNr. Des projections excitatrices en provenance des NST et inhibitrices du GPi et de la SNr rejoignent finalement le thalamus (Bolam et al., 2000).

L'activation de la voie directe, par une afférence corticale glutamatergique, mène à l'inhibition du GPi et de la SNr. Cette réduction de l'activité de la voie directe permet de lever l'inhibition thalamique. Le thalamus peut alors projeter vers le cortex frontal. Par ailleurs, l'activation de la voie indirecte mène au résultat contraire, c'est-à-dire une inhibition des voies de sortie thalamiques. Dans des conditions normales, un comportement impliquant les NGC est caractérisé par une succession de dépolarisations suivies d'hyperpolarisations (Bolam et al., 2000). Il est suggéré que l'activation de la voie directe encadre la réalisation du mouvement, alors que la voie indirecte permet sa terminaison ou la suppression de séquences de mouvements inappropriés (Mink & Thach, 1993).

En plus d'être la cible de multiples afférences corticales, le striatum reçoit un fort contingent de fibres dopaminergiques en provenance de la substance noire *pars compacta* (SNc). Ces projections dopaminergiques jouent un rôle déterminant dans l'intégrité fonctionnelle du striatum en modulant le passage des afférences corticales à l'intérieur des circuits sous corticaux. Les afférences dopaminergiques issues de la SNc projettent sur le noyau caudé et le putamen. Ces structures présentent des récepteurs dopaminergiques de type

D₁ et D₂ (Meador-Woodruff, Damask, & Watson, 1994). Les récepteurs de type D₁ sont couplés à des protéines G excitatrices. L'activation des récepteurs D₁ engendre une dépolarisation membranaire. Selon les modèles qui prévalent, les projections vers les récepteurs D₁ modulent la voie directe en supprimant l'inhibition des cibles thalamiques. Les récepteurs D₂ sont couplés à des protéines G inhibitrices et leur activation provoque une hyperpolarisation de la membrane (Cooper & Stanford, 2001). Les récepteurs D₂ font partie de la voie indirecte et leur stimulation contribue à l'inhibition du thalamus (Dewey, Maraganore, Ahlskog, & Matsumoto, 1996).

Les lésions pathologiques ou expérimentales des voies dopaminergiques nigrostriées, comme dans la maladie de Parkinson chez l'humain ou lors de l'administration de toxines (MPTP, 6-OHDA) chez l'animal, produisent des conséquences motrices et comportementales dramatiques (Albin et al., 1989; DeLong, 1990; Matsumoto, Hanakawa, Maki, Graybiel, & Kimura M., 1999; Trueman, Brooks, & Dunnett, 2005). Toutefois, le rôle de ces projections dans l'apprentissage moteur reste mal compris. La présente thèse cherche précisément à mieux comprendre l'implication de la dopamine striatale dans l'apprentissage moteur. Les études réalisées s'attardent successivement à l'apprentissage de séquences motrices et à l'adaptation sensorimotrice.

1.2.1.1. Études d'imagerie cérébrale

Les études en imagerie cérébrale ont permis de montrer la nature dynamique des changements corticaux et sous corticaux associés à l'apprentissage moteur. Grafton et son groupe (1992) ont été parmi les premiers à étudier le décours temporel de l'activité cérébrale lors de l'acquisition d'une habileté motrice. En utilisant la tomographie par émission de positons (TEP), ils ont comparé l'activité associée à l'exécution et à l'apprentissage d'une tâche de poursuite rotative. Les résultats obtenus montrent que l'exécution motrice est associée à l'activation d'un réseau distribué comprenant plusieurs sites au niveau du cortex cérébral, de la portion postérieure du putamen, de la substance noire et de certaines régions cérébelleuses. En comparaison, une augmentation de l'activité neuronale est remarquée au niveau du cortex moteur primaire, de l'aire motrice supplémentaire (AMS) et du noyau

pulvinar lors de la phase initiale d'apprentissage moteur. Ces auteurs suggèrent que les changements remarqués reflètent l'activation d'un système de rétrocontrôles permettant de répondre aux erreurs perçues au plan visuel et proprioceptif. Les commandes motrices correctrices générées au fil des essais seraient à même de permettre une meilleure coordination des mouvements et une augmentation de la rapidité d'exécution. Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude demeurent cependant fragmentaires, le nombre restreint d'essais réalisés limitant l'interprétation des résultats au stade initial de l'apprentissage moteur. Seidler et son groupe (2006) ont également étudié le déroulement temporel des changements associés aux premiers instants de l'apprentissage moteur à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Les résultats obtenus à la tâche de pointage avec manette montrent une activation du cervelet et des régions sensorimotrices du cortex cérébral. Une activation bilatérale des NGC a également été notée pendant cette phase précoce d'apprentissage.

Les données obtenues par Jenkins et al. (1994) ont permis d'étudier les patrons d'activation associés à l'acquisition d'une habileté motrice et à l'atteinte d'une performance stable. Ils ont comparé les modifications caractéristiques de l'exécution de séquences d'appui sur touches déjà apprises aux changements associés à l'apprentissage de nouvelles séquences. L'acquisition de nouvelles séquences est associée à une hausse de l'activité métabolique au niveau du cortex préfrontal, du cortex prémoteur latéral, du putamen et du cervelet. L'exécution des séquences déjà apprises implique une activation de l'AMS, du cervelet et du putamen. Les résultats obtenus par Floyer-Lea et Matthews (2004) appuient de façon générale la conception d'une implication striatale aussi bien dans l'acquisition que dans l'automatisation d'une habileté motrice. L'étude des patrons d'activation cérébrale associés aux différents stades de l'apprentissage moteur à l'aide de l'IRMf montre une activation du cortex préfrontal, des aires sensorimotrices et des régions pariétales au début du processus d'apprentissage. Cette activité accrue pourrait refléter la forte demande attentionnelle caractéristique de l'adaptation à la tâche de poursuite avec champ de force. Parallèlement, une augmentation significative est remarquée en ce qui concerne le niveau d'activation du noyau caudé et du cervelet. Au fur et à mesure que la performance à la tâche augmente, l'activité de ces régions diminue progressivement. Une augmentation de l'activité de

certaines régions sous corticales comme le putamen et le thalamus ainsi que de certains noyaux cérébelleux est aussi notée. Les résultats de cette étude ont été répliqués subséquemment par les mêmes chercheurs à l'aide d'une tâche où le sujet devait appuyer son pouce sur un autre doigt de la main droite sous l'influence d'un champ de force variable (Floyer-Lea & Matthews, 2005). L'apprentissage initial est associé à une diminution de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral, des régions cingulaires antérieures, du pariétal postérieur, du cortex moteur primaire et du cortex cérébelleux. Une augmentation de l'activité est remarquée au niveau du noyau dentelé de l'hémisphère droit ainsi qu'au niveau du putamen et du thalamus gauche. L'apprentissage à long terme est associé à une augmentation de l'activité du cortex somatosensoriel primaire et du cortex moteur de l'hémisphère gauche et du putamen droit. L'ensemble de ces données suggère que la première phase de l'apprentissage moteur est associée à l'activation d'un réseau cortical spécifique à l'exécution de mouvements déjà appris alors que les phases subséquentes impliquent le développement de nouvelles représentations en fonction des efférences motrices et des informations somatosensorielles afférentes. Le striatum semble impliqué dans ces deux processus.

L'assertion selon laquelle le striatum est impliqué tout au long du processus d'apprentissage moteur ne trouve cependant pas écho dans toutes les études. Tracy et son groupe (2001) suggèrent que l'activité métabolique du striatum est beaucoup plus importante durant la phase initiale que durant les phases tardives de l'apprentissage moteur. En contrepartie, certaines études suggèrent une implication spécifique des régions striatales lors des phases tardives de l'apprentissage (Doyon, 1997; Doyon et al., 2002). Lafleur et son groupe (2002) ont étudié les changements de l'activité cérébrale associés à l'apprentissage d'une séquence de mouvements du pied. Les patients étaient soumis à deux investigations en TEP, soit durant la phase initiale d'apprentissage et après une heure d'entraînement. La réalisation de la tâche durant la phase initiale d'apprentissage est associée à des changements bilatéraux de l'activité du cortex prémoteur dorsal et du cervelet. Une augmentation de l'activité du lobule pariétal inférieur de l'hémisphère gauche est également remarquée. La plupart de ces régions n'étaient plus activées à la suite de la période d'entraînement, ce qui suggère un rôle spécifique dans l'établissement des stratégies cognitives et des routines

motrices impliquées dans la réalisation de la tâche. Les régions activées durant les phases ultérieures de l'apprentissage moteur incluent le cortex orbitofrontal médian et le striatum. Une augmentation de l'activité cérébrale est aussi observée au niveau de la portion rostrale du cortex cingulaire antérieur et de différentes régions du lobule pariétal inférieur. Les auteurs parlent d'une implication de ces régions dans le développement d'une représentation à long terme de la séquence motrice.

Bien que les régions striatales aient été montrées impliquées dans l'apprentissage moteur, les données tirées des études en imagerie demeurent conflictuelles. La contribution spécifique des différentes régions montrées actives au cours des différents stades du processus d'acquisition reste difficile à évaluer. L'hétérogénéité des tâches utilisées et le manque de spécificité en ce qui concerne l'étude des différents types d'apprentissages moteurs complexifient les possibilités d'élaboration d'un modèle fiable considérant la nature dynamique des changements qui se produisent au cours de l'apprentissage moteur. De plus, les résultats obtenus dans le cadre d'études en imagerie s'avèrent limitatifs au sens où les signaux recueillis sont indirects et pourraient ne pas refléter fidèlement les propriétés de l'activité neuronale. Plusieurs méthodes d'imagerie demeurent aussi limitées en ce qui a trait à la précision temporelle par le flou induit par la lenteur de la réponse hémodynamique.

1.2.1.2. Études cliniques chez l'humain

Chez l'humain, l'étude de l'implication du striatum dans l'apprentissage moteur s'attarde aux patients qui présentent une affection spécifique de cette région. Heindel et son groupe (1988) ont évalué les capacités d'apprentissage moteur de patients atteints de la chorée de Huntington (CH) à l'aide d'une tâche de poursuite rotative. Les résultats obtenus montrent que la performance de ces patients est sévèrement déficitaire lorsqu'elle est comparée à celle d'individus atteints de démence de type Alzheimer (DTA) ou à celle de sujets contrôles. À l'inverse des sujets des autres groupes, les patients atteints de CH s'améliorent peu au fil des essais et il semble que ces déficits ne puissent s'expliquer par les troubles moteurs choréiformes de ces patients. De tels déficits en ce qui concerne l'apprentissage moteur ont également été observés par Gabrieli et son groupe (1997). Si l'on

considère que cette maladie dégénérative est caractérisée par une dégénérescence du striatum, et en particulier des neurones du noyau caudé, les résultats de ces auteurs appuient le rôle de cette structure cérébrale dans l'apprentissage de tâches motrices. Il semble que les patients atteints de la CH supervisent constamment leurs mouvements à l'aide de contrôles visuels. D'après Georgiou et ses collaborateurs (1997), cette particularité peut refléter une difficulté concernant la construction de la représentation interne du mouvement.

1.2.1.2.1. Étude de l'apprentissage moteur chez les patients atteints de MP

L'examen pathologique des cerveaux de patients atteints de la maladie de Parkinson montre des pertes concentrées au niveau des neurones dopaminergiques de la substance noire (Agid, Cervera, Hirsch, Javoy-Agid, Lehericy, Raisman, & Ruberg, 1989; Dubois, Boller, Pilon, & Agid, 1993; Marsden & Obeso, 1994). Il est aussi possible de remarquer la présence de corps de Lewy dans plusieurs régions du cerveau (Braak, Rüb, Gai, & Del Tredici, 2003; Marsden, 1983). Le système dopaminergique nigrostrié n'est cependant pas la seule population neuronale qui dégénère dans la MP. Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale, les neurones sérotoninergiques du Raphé dorsal et médian, les neurones noradrénergiques du locus coeruleus et l'ensemble des systèmes cholinergiques peuvent également être atteints à divers degrés (Agid et al., 1987; Dubois et al., 1993). Malgré l'étendue pathologique de la MP, la vaste majorité des recherches se concentre sur l'atteinte nigrostriée. Cet engouement pour le système dopaminergique est relié à la place prédominante que prennent les manifestations motrices dans l'évolution et le traitement de la maladie. Cette réalité se reflète au niveau des possibilités de traitement pharmacologique de la maladie qui reposent essentiellement sur un antagonisme de la voie dopaminergique nigrostriée.

1.2.1.2.1.1. Apprentissage de séquences motrices chez les patients atteints de MP

Les résultats obtenus lors de l'étude des capacités d'apprentissage de séquences motrices chez les patients atteints de la MP ne font pas consensus. Ainsi, Agostino et son groupe (1996) montrent que malgré une diminution de la performance générale à la tâche de traçage en miroir, les parkinsoniens s'améliorent tout autant que les contrôles. Des résultats similaires sont obtenus par Bondi et Kazniak (1991) qui ont évalué les capacités

d'apprentissage moteur de parkinsoniens sous médication. Les patients évalués ne présentaient pas de démence et étaient dans les premiers stades d'évolution de la maladie. Les résultats obtenus par ces patients à une tâche informatisée de poursuite rotative sont comparables à ceux des sujets contrôles. Heindel et ses collaborateurs (1989) apportent plus de nuance à ces résultats en montrant que les patients atteints d'une MP peuvent apprendre normalement ou présenter des troubles d'apprentissage moteur en fonction de leur profil cognitif. Les parkinsoniens qui présentent une démence associée montrent peu d'évidence d'apprentissage à la tâche de poursuite rotative alors que les patients qui n'en présentent pas apprennent normalement.

Les résultats obtenus dans le cadre de ces études peuvent être nuancés à la lumière de certaines considérations méthodologiques. D'une part, la médication est rarement considérée lors de l'analyse de l'apprentissage moteur des patients. L'implication de la dopamine striatale en ce qui a trait à la motricité est pourtant bien démontrée et de plus en plus d'évidences associent l'apprentissage moteur et la dopamine striatale (Bédard, Schérer, Stip, Cohen, & Rodriguez, 2000; Schérer, Bédard, Stip, Paquet, Richer, Bériault, et al., 2004). D'autre part, plusieurs études ne tiennent pas compte du degré d'évolution de la maladie. Ce point est susceptible de revêtir une grande importance car le degré d'évolution de la maladie est fortement corrélé avec le niveau de dégénérescence dopaminergique (Asenbaum, Brucke, Pirker, Podreka, Angelberger, Wenger, et al., 1997; Brucke, Asenbaum, Pirker, Djamshidian, Wenger, Wober, et al., 1997). Par ailleurs, peu d'auteurs s'attardent à décrire le profil d'apprentissage des sujets parkinsoniens. Ainsi, même s'il existe un apprentissage entre le début et la fin d'une séance d'entraînement, il peut exister un profil tout à fait anarchique de l'apprentissage, révélant alors une anomalie sous-jacente.

Les capacités d'apprentissage de séquences motrices des parkinsoniens ont été montrées déficitaires à de nombreuses occasions lors de la réalisation de tâches de poursuite rotative (Heindel et al., 1989; Soliveri, Brown, Jahanshahi, Caraceni, & Marsden, 1997; Thomas-Ollivier, Reymann, Le Moal, Schuck, Lieury, & Allain, 1999). Dans chacune de ces études, les patients atteints de la MP montrent des performances inférieures par rapport aux sujets contrôles. Sarazin et son groupe (2002) raffinent les résultats précédemment obtenus et

montrent que les parkinsoniens apprennent de façon comparable aux contrôles lors des premiers essais d'une tâche de poursuite rotative. Les sujets ne sont cependant pas en mesure d'atteindre la même performance asymptotique que les contrôles durant la seconde partie de l'évaluation. De plus, ces derniers montrent l'existence d'un lien entre le degré de sévérité de la maladie et les capacités d'apprentissage moteur. Les résultats obtenus laissent voir que les sujets peu touchés performant de façon similaire aux contrôles alors que les patients aux stades plus avancés de la maladie améliorent significativement moins leur performance. Harrington et ses collègues (1990) avaient obtenu des résultats similaires à une tâche semblable lors de l'évaluation des capacités d'apprentissage moteur de parkinsoniens au premier stade d'évolution de la maladie. Bien que les causes de ce déficit spécifique à la seconde phase de l'apprentissage demeurent inconnues, ces résultats suggèrent une implication des lésions des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée caractéristiques de cette maladie.

Lors de l'apprentissage d'une tâche de poursuite rotative, Haaland et al. (1997) montrent que les parkinsoniens performant de façon équivalente aux contrôles lorsque les paramètres (vitesse de la cible en déplacement) restent les mêmes à chaque essai. Cependant, l'apprentissage de ces patients est déficitaire lorsque la vitesse de déplacement de la cible est modifiée aléatoirement d'un essai à l'autre. Les auteurs suggèrent que la réalisation de la condition aléatoire implique l'inhibition des programmes moteurs utilisés à l'essai qui a précédé et que ce processus serait déficitaire dans la MP.

1.2.1.2.1.2. Adaptation sensorimotrice chez les patients atteints de MP

Plusieurs évidences suggèrent l'existence d'un déficit d'adaptation sensorimotrice chez les patients atteints de la MP. Krebs et son groupe (2001) ont étudié les capacités d'adaptation sensorimotrice de patients atteints de MP en utilisant un appareillage robotique qui altère les mouvements du bras par l'entremise d'un champ de force. Les résultats obtenus montrent des capacités d'apprentissage réduites à tous les blocs pour les parkinsoniens. Les plus grandes différences avec les contrôles sont cependant remarquées lorsque l'application du champ de force est subitement inversée. Les résultats de cette étude proposent que le striatum soit un centre important en ce qui concerne les changements de programmes moteurs

lorsque des actions doivent être réalisées dans un nouveau contexte ou lorsqu'une séquence motrice automatisée doit être modifiée.

Fucetola et Smith (1997) ont évalué l'impact d'une distorsion de la rétroaction visuelle sur la capacité de copier certaines figures de patients atteints de MP. Deux conditions expérimentales étaient proposées : une condition contrôle et une seconde où la rétroaction visuelle était déformée. Dans cette condition expérimentale, la concordance entre le dessin réalisé sur la tablette graphique et celui affiché à l'écran de l'ordinateur était modifiée de façon à ce que les sujets doivent effectuer des dessins plus petits ou plus grands afin de recopier correctement les figures. Les patients atteints de MP présentaient des difficultés d'ajustement de la taille de leur dessin en fonction de la rétroaction. Avec la pratique, les parkinsoniens ont amélioré leur performance sans toutefois atteindre le même degré de performance que les contrôles. Contreras-Vidal et Buch (2003) ont évalué les capacités d'adaptation motrice de patients parkinsoniens en utilisant une tâche de pointage dans laquelle la rétroaction visuelle de la main subissait une rotation anti-horaire de quatre-vingt-dix degrés. Dans l'ensemble, les sujets atteints de la MP s'adaptent plus lentement et de moins bonne façon à la tâche que les contrôles. La performance des parkinsoniens est cependant particulière au sens où elle se différencie de celle des contrôles uniquement dans la seconde phase de l'apprentissage. La performance des parkinsoniens est alors déficitaire en ce qui concerne l'angle initial de déplacement, la linéarité des déplacements et la fluidité des mouvements. Lors de la période post-expérimentale, les sujets doivent réaliser la tâche de pointage selon une condition contrôle (sans distorsion). Dans cette situation, les parkinsoniens s'adaptent plus facilement que les contrôles. Des résultats similaires ont récemment été obtenus par Messier et son groupe (2007). Dans le cadre de cette étude, ces auteurs ont comparé la performance de patients parkinsoniens à celle de sujets contrôles jeunes et âgés à l'aide d'une tâche virtuelle tridimensionnelle d'inversion biaxiale des mouvements du bras. Les résultats obtenus montrent une adaptation plus lente à la première distorsion visuomotrice pour les parkinsoniens et les contrôles âgés. Des différences importantes sont remarquées lorsque les sujets sont exposés à une seconde distorsion. Dans cette situation, les contrôles (jeunes et âgés) s'adaptent sans trop de problème, alors que les parkinsoniens effectuent plutôt les mouvements associés à la première distorsion

visuomotrice. Ces résultats suggèrent un rôle important du striatum dans le processus graduel de développement de la représentation interne des mouvements adaptés aux paramètres de la situation. Cette hypothèse est conséquente avec la position de Teulings et al. (2002) qui proposent que les parkinsoniens éprouvent des difficultés en ce qui concerne l'élaboration interne de représentations motrices adaptées aux spécificités d'une tâche. Selon ces auteurs, la performance des patients parkinsoniens est guidée principalement par l'utilisation de rétroactions visuelles en cours d'exécution de la tâche. Les résultats obtenus lors de la réalisation d'une tâche d'écriture où la dimension des lettres pouvait être modifiée informatiquement montrent que les sujets parkinsoniens adaptent leur écriture sur la base de l'essai en cours. Conséquemment, aucun apprentissage n'est évident en début d'essai et le fait de modifier inopinément les dimensions des lettres n'influence pas la performance.

1.3. Implication de la dopamine dans l'apprentissage moteur

Quelques évidences cliniques supportent l'implication de la dopamine striatale dans l'apprentissage moteur. Doyon et son groupe (1998) ont comparé les capacités d'apprentissage moteur de patients parkinsoniens à celles de patients présentant soit des lésions cérébelleuses ou des lésions frontales. Les sujets étaient évalués lors de multiples séances expérimentales échelonnées sur une période de six semaines. L'apprentissage moteur était estimé grâce à une tâche d'apprentissage de séquences motrices exécutées avec les doigts. Comparativement aux sujets qui présentent un parkinsonisme moins avancé, les sujets dans les stades plus avancés de la maladie cessent d'apprendre précocement au fil des essais et ne peuvent automatiser le comportement moteur. Comme l'ampleur de la dégénérescence des neurones dopaminergiques du striatum est bien corrélée avec l'état d'avancement de la MP (Asenbaum et al., 1997; Brucke et al., 1997), ces résultats suggèrent indirectement un rôle prépondérant de la dopamine striatale dans l'apprentissage moteur. Toutefois, avec l'évolution de la maladie surviennent également d'autres dégénérescences neurochimiques de type cholinergiques ou sérotoninergiques (Agid et al., 1989; Dubois et al., 1993) susceptibles d'expliquer en tout ou en partie les déficits observés chez les patients sévèrement atteints.

L'hypothèse d'une implication dopaminergique dans l'apprentissage moteur est également appuyée par les résultats d'une étude comparant les capacités d'apprentissage moteur de patients parkinsoniens sous dopa thérapie et de patients privés de leur médication habituelle. La thérapie pharmacologique joue un rôle prépondérant dans le traitement de la MP. Les principales thérapies pharmacologiques disponibles ont comme principal objectif de favoriser la neurotransmission dopaminergique dans les régions nigrostriées. Les principaux traitements reposent sur l'utilisation de lévodopa ou d'inhibiteurs de la monoamine oxydase B ou de la catéchol-O-méthy-transférase (COMT). Il est également possible d'utiliser des agonistes dopaminergiques pour traiter les symptômes moteurs de la MP (Ahlskog, 1995; Hauser & Zesiewicz, 1997). La réponse antiparkinsonienne provient de la stimulation des récepteurs D₂ (Lange, 1998). L'influence de la stimulation des récepteurs D₁ est encore mal connue.

Les résultats obtenus par Soliveri et al. (1997) à l'aide d'une tâche de poursuite informatisée démontrent que les parkinsoniens non traités présentent des apprentissages moins prononcés et éprouvent plus de difficultés à maintenir les acquis. Les patients sous thérapie dopaminergique ne montrent aucune évidence d'un déficit d'apprentissage moteur. Ces résultats suggèrent un rôle important de la dopamine striatale dans l'apprentissage moteur. Certaines considérations méthodologiques doivent par contre être relevées. Les parkinsoniens recrutés sont assignés à l'un ou l'autre des groupes expérimentaux (avec ou sans traitement dopaminergique) et les résultats obtenus sont ensuite comparés. Les disparités présentées par ces groupes en ce qui concerne le ratio hommes femmes, l'âge, la durée de la maladie et le stade d'évolution doivent être considérées lors de l'analyse des résultats. La mise en place d'un protocole à mesures répétées dans lequel les patients auraient été évalués sous médication et en état de privation aurait augmenté la puissance des analyses réalisées.

1.3.1. Effets des antipsychotiques sur l'apprentissage moteur

Étant donnés les effets antagonistes des antipsychotiques sur le fonctionnement dopaminergique striatal, l'étude de l'apprentissage moteur s'est étendue à la schizophrénie. Bédard et son groupe (2000) ont comparé l'apprentissage moteur de patients schizophrènes

traités soit avec de l'halopéridol (un antipsychotique classique) ou de la clozapine (un atypique) à l'aide d'une tâche de dessin en miroir. Les résultats obtenus montrent que contrairement aux patients traités avec clozapine, qui performant aussi bien que les sujets contrôles, les sujets traités avec halopéridol présentent des déficits d'apprentissage moteur. Plus spécifiquement, les patients traités avec l'halopéridol dévoilent des difficultés à stabiliser les performances lors de la réalisation d'une tâche de dessin en miroir. La dualité des résultats obtenus lors de la comparaison des capacités d'apprentissage moteur des schizophrènes traités avec différents neuroleptiques pourrait être attribuable à des différences pharmacologiques quant au taux d'affinité de ces médicaments pour les récepteurs D₂ des régions striatales (Lahti & Tamminga, 1995).

Les antipsychotiques classiques bloquent à divers degrés les récepteurs dopaminergiques D₂ des régions striatales (Farde, Nordström, Wiesel, Pauli, Halldin, & Sedvall, 1992; Nordstrom, Farde, Wiesel, Forslund, Pauli, Halldin, & Uppfeldt, 1993). L'halopéridol a une affinité plus importante pour les récepteurs D₂ que pour tout autre type de récepteur (Tauscher, Küfferle, Asenbaum, Fischer, Pezawas, Barnas, et al., 1999; Xiberas, Martinot, Mallet, Artiges, Loc'H, Maziere, & Paillere-Martinot, 2001). Selon Farde et al. (1992) l'halopéridol administré à dose thérapeutique provoque un taux d'occupation moyen des récepteurs D₂ du striatum variant entre 70% et 89%. Cette action antagoniste dopaminergique serait directement liée à l'efficacité de ces médicaments pour soulager les symptômes positifs de la schizophrénie. En revanche, ce puissant antagonisme dopaminergique est susceptible d'induire des signes extrapyramidaux (SEP).

En plus de leur efficacité sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (Chouinard, Jones, Remington, Bloom, Addington, MacEwan, et al., 1993; Claus, Bollen, De Cuyper, Eneman, Malfroid, Peuskens, & Heylen, 1992), les neuroleptiques atypiques n'induisent pas ou peu de SEP (Kapur, Zipursky, & Remington, 1999). Sur le plan pharmacologique, les atypiques présentent une affinité plus importante pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques de type D₂ (Meltzer, Matsubara, & Lee, 1989; Nyberg, Farde, Eriksson, Halldin, & Eriksson, 1993; Remington & Kapur, 1999). Par exemple, la clozapine montre une affinité dix fois supérieure

pour les récepteurs D_4 que pour les récepteurs D_2 du striatum. Cette substance présente également une affinité pour les récepteurs $5-HT_2$ et D_1 . À dose thérapeutique, l'administration de clozapine mène à un taux d'occupation des récepteurs D_2 variant de 38% à 63% (Farde et al., 1992).

Ces résultats ont été répliqués dans le cadre d'une seconde étude utilisant la même tâche pour comparer l'apprentissage de schizophrènes traités soit avec halopéridol, rispéridone ou clozapine (Schérier et al., 2004). Les résultats démontrent que seuls les patients traités avec halopéridol présentent des déficits d'apprentissage moteur. Une analyse détaillée de la performance montre que les patients traités avec halopéridol présentent davantage de fluctuations d'un essai à l'autre que les schizophrènes traités avec un neuroleptique atypique. Les schizophrènes traités avec halopéridol semblent éprouver des difficultés à sélectionner les comportements moteurs les mieux adaptés à la situation. Les auteurs suggèrent que les résultats obtenus pourraient refléter des différences en ce qui a trait aux récepteurs striaux dopaminergiques de type D_2 . Cette explication cadre bien avec les résultats obtenus avec la clozapine, mais est difficilement concevable en ce qui concerne les résultats obtenus par les patients traités avec rispéridone. Certaines données montrent que le rispéridone possède une affinité comparable à l'halopéridol pour les récepteurs D_2 (Kapur, Remington, Zipursky, Wilson, & Houle, 1995; Kapur, 1998; Blin, 1999; Kapur et al., 1999). Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer les effets protecteurs du rispéridone. Le rispéridone, comme les autres neuroleptiques atypiques, se lie également aux récepteurs sérotoninergiques de type $5-HT_2$ (Kapur et al., 1995; Kapur, 1998; Blin, 1999; Kapur et al., 1999; Nyberg et al., 1993). Des récepteurs $5-HT_2$ sont retrouvés sur les terminaisons dopaminergiques des neurones de la substance noire. À cet endroit, une libération de sérotonine inhibe la libération de dopamine vers le striatum (Kapur et al., 1995; Kapur, 1998; Blin, 1999; Kapur et al., 1999; Meltzer, 1998). Ainsi, un antagonisme des récepteurs $5-HT_2$ pourrait être à même d'augmenter la libération de dopamine. Ce mécanisme aurait la faculté de compenser pour l'antagonisme des récepteurs D_2 . Il est également possible d'analyser les résultats en considérant les propriétés de ces molécules en ce qui concerne la vitesse de dissociation des récepteurs D_2 . Selon Kapur et Seeman (2000) le concept d'affinité ne se limite pas au simple fait pour une molécule de se lier à un récepteur. L'affinité est déterminée par la vitesse avec

laquelle une molécule se fixe et se dissocie du récepteur. Des données concernant l'affinité des antipsychotiques classiques et atypiques pour les récepteurs D_2 suggèrent des différences importantes en ce qui concerne la vitesse à laquelle les molécules se dissocient des récepteurs D_2 . Les neuroleptiques atypiques se dissocient plus rapidement des récepteurs D_2 , ce qui assure un accès plus important aux récepteurs pour la dopamine lors des pics de transmission.

Kumari et al. (1997) ont aussi étudié l'implication de la dopamine dans l'apprentissage moteur. Ils ont examiné l'effet d'une administration aiguë d'amphétamine (un agoniste dopaminergique indirect) et d'halopéridol sur les capacités d'apprentissage moteur d'un groupe de sujets sains. Les sujets qui ont reçu de l'halopéridol performant significativement moins bien que les sujets ayant reçu des amphétamines à une tâche de poursuite rotative. Les résultats reflètent également un niveau d'apprentissage équivalent chez les sujets des groupes placebo et d-amphétamine. Ces résultats montrent que les groupes diffèrent selon le traitement pharmacologique et que les capacités d'apprentissage augmentent positivement en fonction du degré d'activité dopaminergique.

CHAPITRE II
Problématique, objectifs généraux
et hypothèses de recherche

2.1. Problématique à l'étude

L'implication du striatum dans l'apprentissage moteur est de mieux en mieux documentée. Les lésions du striatum affectent négativement l'apprentissage de séquences motrices et les capacités d'adaptation sensorimotrice. Des études en imagerie fonctionnelle suggèrent une activation accrue des régions striatales tout au long du processus d'apprentissage moteur. Sur le plan pharmacologique, il est démontré qu'un blocage des récepteurs striataux dopaminergiques de type D₂ affecte négativement les capacités d'apprentissage de mouvements. Les déficits observés se traduisent par une difficulté à atteindre un niveau optimal de performance et par une instabilité de la performance au fil des essais. Même si les bases anatomophysiologiques qui sous-tendent ces déficits d'apprentissage demeurent mal définies, plusieurs évidences suggèrent un rôle prépondérant des systèmes dopaminergiques nigrostriés.

Sur le plan fonctionnel, une atteinte des systèmes dopaminergiques nigrostriés serait à même de perturber la sélection ou l'instauration de mouvements adaptés à une situation ou un contexte particulier. Cette conception est conforme à certains résultats expérimentaux qui précisent que le rôle du striatum est d'inhiber les mouvements stéréotypés qui sont mal adaptés aux situations nouvelles ou changeantes. Les dyskinésies, survenant dans les cas sévères de la maladie de Parkinson ou à la suite d'une exposition chronique aux antipsychotiques en sont de bons exemples. Ces troubles du mouvement sont à même de refléter une difficulté d'inhibition des mouvements automatisés et mésadaptés au contexte et pourraient être sous-jacents à certains déficits en ce qui concerne la stabilisation des nouveaux acquis moteurs. Les mouvements stéréotypés surviendraient de façon incoercible et récurrente et préviendraient l'instauration et la stabilisation de nouveaux mouvements.

Il existe peu d'évidences montrant directement l'implication de la dopamine striatale dans l'apprentissage de mouvements. Aucune étude chez l'humain n'a encore investigué l'existence d'une relation directe entre le degré d'activité dopaminergique du striatum et les capacités d'apprentissage moteur. Les deux études proposées dans le cadre de cette thèse visent précisément à documenter ce phénomène.

La première étude propose d'évaluer spécifiquement l'implication de la dopamine striatale dans l'apprentissage d'une habileté motrice. Les capacités d'apprentissage de mouvements sont évaluées chez des patients schizophrènes traités avec des antipsychotiques classiques (halopéridol) ou atypiques (olanzapine). Ces patients sont comparés à des sujets sains à l'aide d'une tâche informatisée de poursuite rotative. La performance des patients est ensuite mise en relation avec une mesure *in vivo* des niveaux de saturation des récepteurs dopaminergiques D₂ striaux. Le ligand utilisé afin de quantifier la saturation des récepteurs D₂ est l'Iodine 123-iodobenzamide (123I-IBZM), une benzamide présentant une forte affinité et une excellente spécificité pour les récepteurs D₂ (Kung, Liu, Yang, Billings, & Kung, 1991).

La seconde étude propose d'évaluer l'impact de la médication dopaminergique sur les capacités d'adaptation sensorimotrice de patients parkinsoniens. Pour ce faire, les patients sont évalués avec et sans leur traitement habituel de lévodopa. Cette étude permet d'évaluer l'impact d'une manipulation pharmacologique dopaminergique sur les capacités d'adaptation sensorimotrice. Sur le plan fonctionnel, elle s'attarde à vérifier l'hypothèse selon laquelle une difficulté à inhiber les mouvements stéréotypés, ou plus spécifiquement, à modifier les représentations sensorimotrices de ces mouvements, serait la cause des troubles d'adaptation sensorimotrice.

2.2. Hypothèses

Six hypothèses sont étudiées à partir de deux études complémentaires. L'étude comparant l'effet de l'olanzapine et de l'halopéridol sur les capacités d'apprentissage moteur de patients schizophrènes et sur la saturation des récepteurs D_2 du striatum permettra d'explorer les hypothèses suivantes :

- 1) Les patients schizophrènes traités avec de l'halopéridol (un neuroleptique classique à forte affinité D_2) présenteront un apprentissage moteur inférieur à celui des sujets du groupe contrôle;
 - a. Quantitativement les déficits d'apprentissage s'exprimeront par une amélioration plus faible des performances;
 - b. Qualitativement les déficits d'apprentissage s'exprimeront par une variation prolongée des performances au fil des essais;
- 2) Les schizophrènes traités avec de l'olanzapine (un neuroleptique atypique) présenteront des capacités d'apprentissage moteur comparables à celles des sujets contrôles;
- 3) Les perturbations quantitatives et qualitatives de l'apprentissage moteur chez les schizophrènes seront corrélées positivement avec les niveaux de saturation des récepteurs D_2 du striatum.

L'étude portant sur les capacités d'adaptation sensorimotrice chez les patients parkinsoniens permettra d'explorer les hypothèses suivantes :

- 4) Les patients atteints de la MP présenteront des déficits d'adaptation sensorimotrice uniquement lorsqu'ils seront privés de leur traitement à la lévodopa;
- 5) À chaque essai, ces déficits d'adaptation sensorimotrice seront caractérisés par une difficulté à inhiber un mouvement fortement stéréotypé ou automatisé;
- 6) Au cours du processus d'apprentissage, ces déficits d'adaptation sensorimotrice seront caractérisés :
 - a. Quantitativement par une amélioration plus faible des performances;
 - b. Qualitativement par une variation prolongée des performances.

CHAPITRE III

Premier article

**Comparaison de l'effet de l'olanzapine et de l'halopéridol sur les capacités
d'apprentissage moteur de patients schizophrènes et sur la saturation des récepteurs D₂
du striatum**

Comparison Between Olanzapine and Haloperidol on Procedural Learning and the Relationship with Striatal D₂ receptor Occupancy in Schizophrenia

F. Paquet, J.-P. Soucy, E. Stip, M. Lévesque, A. Elie, M.-A. Bédard

Article publié en 2004 dans la revue *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*,
16 :1, Winter 2004, 47-56

Cognitive Neuroscience Center, Université du Québec à Montréal

Running head : COMPARISON BETWEEN OLANZAPINE AND HALOPERIDOL

3.1. Résumé

On reconnaît le rôle du striatum dans l'apprentissage procédural, et en particulier dans l'apprentissage moteur. Dans le cadre de cette première étude, les effets de deux antipsychotiques ont été étudiés en relation avec l'apprentissage moteur et l'occupation des récepteurs dopaminergiques (D_2) du striatum. Vingt-sept patients traités soit avec de l'olanzapine ou de l'haloperidol ont été évalués à l'aide d'une tâche informatisée de poursuite rotative (CVTT). Ces patients ont aussi été évalués en tomographie cérébrale par émission monophotonique (TEMP), suite à l'administration d'Iode 123 -IBZM (123 I-IBZM), un radioligand qui possède une grande spécificité pour les récepteurs D_2 . Les résultats obtenus montrent que les capacités d'apprentissage moteur des patients traités avec haloperidol sont affectées par rapport à celles des sujets contrôles. En revanche, aucune différence n'est remarquée entre le groupe olanzapine et le groupe contrôle. Dans le groupe haloperidol, une corrélation significative entre l'apprentissage moteur et le niveau d'occupation des récepteurs D_2 est observée. Cependant, aucune différence n'est observée entre les groupes halopéridol et olanzapine sur le niveau d'occupation des récepteurs D_2 . Ceci peut être attribué aux fortes doses d'olanzapine et faibles doses d'haloperidol qui ont été administrées. Les auteurs concluent : 1) qu'un blocage des récepteurs D_2 du striatum peut altérer l'apprentissage moteur chez l'humain; et 2) que l'olanzapine peut avoir un effet protecteur sur l'apprentissage moteur, et ce, même lorsque des doses qui mènent à une forte occupation des récepteurs D_2 sont administrées. Cet effet protecteur pourrait être en relation avec les propriétés pharmacologiques atypiques de l'olanzapine.

Mots clés : cognition, mémoire, TEMP, IBZM, neuroleptique atypique, récepteurs D_2 , dopamine, sérotonine, acétylcholine, striatum, liaison aux récepteurs, in vivo.

Abstract

The striatum is known to play a primary role in procedural learning. In this study, the authors simultaneously assessed the effects of two antipsychotic drugs on procedural learning and on striatal dopamine (D₂) receptor occupancy. Twenty-seven patients receiving either olanzapine or haloperidol as antipsychotic medication were assessed with the Computed Visual Tracking Task (CVTT) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) following the administration of Iodine 123-IBZM (123I-IBZM), a radioligand with a high affinity and specificity for the D₂ receptors. The results showed poorer procedural learning in the haloperidol-treated patients than in normal control subjects, while no difference could be found between olanzapine-treated patients and normal control subjects. In the haloperidol but not the olanzapine group, significant correlations were found between procedural learning deficits and striatal D₂ receptor occupancy. However, there was no significant difference in D₂ receptor occupancy between olanzapine- and haloperidol-treated patients, and this may be related to the high doses of olanzapine and low doses of haloperidol administered. The authors concluded that: 1) striatal D₂ receptor blockade may alter procedural learning in humans; and 2) olanzapine may have a protective effect on procedural learning, even at doses that produce striatal D₂ receptor occupancy as high as that found with haloperidol. This protective effect of olanzapine may be related to its atypical pharmacological properties.

Key words: Cognition, Memory, SPECT, IBZM, Atypical antipsychotic, D2 receptors, Dopamine, Serotonin, Acetylcholine, Striatum, in vivo receptor binding

3.2. Introduction

Procedural learning may be defined as the development of skills in which the strategy of execution cannot be explicitly described (learning by doing), such as bicycling or hand writing. Cognitive or motor procedural skills are learned progressively with practice until the optimal performance is automatized⁽¹⁾. This type of learning is usually assessed with tasks requiring unfamiliar motor or cognitive skills. For instance, a subject may be asked to learn and replicate an arbitrarily defined visuospatial sequence, or to track a moving target along a predictable path. Results on such tests were first reported to be abnormal in neurological illnesses involving the striatum such as Huntington's or Parkinson's diseases^(2, 3, 4). The striatum was then suggested to be a critical structure involved in procedural learning. Other cerebral structures such as the cerebellum, the prefrontal cortex and the supplementary motor area have also been found to be involved, although their specific contributions vary considerably depending on the different learning stages examined, and on the specific cognitive or motor processes required in the task^(5, 6). For instance, PET studies performed on normal subjects have shown that frontal structures are activated during the initial or adaptation stages of a sensorimotor procedural acquisition, while striatal and cerebellar structures are active throughout the learning process⁽⁵⁾.

Previous studies have concluded that patients with schizophrenia are able to learn new cognitive or motor procedures^(7, 8, 9, 10, 11), although, qualitatively, the learning profile in these patients appears to differ from that of normal subjects. In particular, low learning rates^(7, 12), and large inter-trial fluctuations^(13, 14, 15) characterize the procedural learning of patients with schizophrenia. These abnormal procedural learning profiles have been suggested to result from a neuroleptic-induced dysfunction of the striatum^(8, 12, 13, 14) or of the frontal cortex. In normal subjects, acute administration of classical neuroleptics such as chlorpromazine has been found to induce procedural learning deficits^(16, 17). Although a dopamine-blocking effect is suspected in these studies, there was no direct evidence of such a mechanism, and the specific contribution of the frontal cortex and the striatum remains unresolved.

In recent years, there has been a growing interest for the use of atypical antipsychotic, since, unlike the classical agents, these substances have been found to efficiently counteract the negative symptoms of schizophrenia. In addition, striatal functioning is left essentially unaffected when these substances are administered in therapeutic doses^{18, 19, 20}. Also, it was found that the prevalence of extrapyramidal symptoms in schizophrenia is lower with atypical than with classical neuroleptics^{21, 22}.

Patients with schizophrenia have previously been found to exhibit different learning profiles depending on whether they were treated with a classical or an atypical neuroleptic^{13, 14}. Clozapine- or risperidone-treated patients show normal progressive learning from trial to trial, while patients treated with haloperidol have significant learning difficulties, characterized by a poor improvement and many fluctuations from trial to trial. These results were attributed to the differential pharmacological effects of these drugs on the striatum, presumably the different D₂ receptor affinities, although there are actually no direct results supporting such a view. The present study was an attempt to further investigate this question by comparing the effects of a classical neuroleptic (haloperidol) and an atypical neuroleptic (olanzapine), on both a procedural learning task and on the striatal D₂ receptor occupancy. The two hypotheses were: 1) given its effect on the striatum, the conventional neuroleptic should be more deleterious on the procedural learning than the atypical neuroleptic and 2) this deleterious effect should be related to the striatal D₂ receptor occupancy, as assessed by Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) with ¹²³I-IBZM.

3.3. Methods

3.3.1. Subjects

Thirty patients with schizophrenia and thirty normal control subjects participated in this study. The control subjects were healthy volunteers enrolled from the general population through local newspaper. Neurological and psychiatric conditions were ruled out during a screening interview that included physical examination and medical history, and that was performed by a trained neuropsychiatrist (E.S.) before the enrollment. The same psychiatrist also diagnosed schizophrenia in every patient taking part in the experiment. These patients

were enrolled from an outpatients psychiatric clinic. The diagnosis was based on the DSM-IV criteria for paranoid, residual, undifferentiated, or disorganized forms of the syndrome. None of the patients had any other medical disease and none suffered from substance abuse (with the exception of cigarette smoking). In each group, the number of smoking persons was similar (n=11). However, patients and control subjects had to refrain from smoking for at least 12 hours before the experiment.

Patients were enrolled on the basis of their antipsychotic treatment with olanzapine or haloperidol. These two neuroleptics were selected because of their classification as conventional and atypical neuroleptic respectively. One of the conditions for the enrollment of the patients was that they must have been treated with their current neuroleptics for at least three months, without interruption, prior to the study (non-random assignment). There were 15 patients in the haloperidol group (mean dosage: 5.8 mg/day) and 15 patients in the olanzapine group (mean dosage: 13.8 mg/day). Following a description of the experiment, informed consent in writing was obtained from all subjects. Patients from the two neuroleptic groups were matched with 30 control subjects for age, sex and education. Three outlier patients were excluded from the study. Two of them were from the olanzapine group, and were excluded for not being able to reach the minimum performance threshold on the pursuit rotor task. The third rejected subject was from the haloperidol group and was excluded because of extreme saturation of dopamine receptors (three standard deviations above mean saturation).

The severity of the psychiatric symptoms in patients with schizophrenia was assessed with the “Positive and Negative Symptoms Scale” (PANSS)⁽²³⁾. Occurrence of extrapyramidal symptoms was evaluated using the “Extrapyramidal Symptoms Rating Scale” (ESRS)⁽²⁴⁾ and the “Barnes Akathisia Scale”⁽²⁵⁾. Neuroleptics may potentially induce motor dysfunctions that can be detected and measured with these extrapyramidal scales.

3.3.2. SPECT

Subjects with schizophrenia (but not the normal control subjects) were assessed with SPECT, using ¹²³I-IBZM. This radiopharmaceutical ligand is a benzamide with an excellent

specificity for D₂ receptors. For each patient, 185 MBq of ¹²³I-IBZM was injected intravenously. SPECT acquisition (two-detector camera (ADAC Vertex™); 64 projections over 360°, 40 sec./projection, 64X64 matrices) was initiated 90 minutes after the injection of the radioactive tracer. At that time, there is an essentially parallel variation of activity within the specific and non-specific compartments. Reconstruction was done through a Filtered Backprojection using an adaptative Wiener filter developed in-house. Tomograms were re-oriented in a standardized fashion. Uptake within the basal ganglia was scored in a semi-automated way. For this purpose, the slice from each subject showing the maximal number of counts for the two striata taken together was selected as the most representative. On that slice, Regions of Interest (ROIs) corresponding to each striatum (isocontour at 80% of the maximal counts/pixel value within the brain) were manually defined. Non-specific activity was defined using an ROI at the 20% of maximal counts/pixel isocontour level; this essentially encompasses the whole slice, excluding the striata. This method for measuring the non-specific activity was chosen given its high level of inter- and intra-individual reliability⁽²⁶⁾, in comparison to the more conventional method of defining a non-specific ROI within the frontal cortex or the cerebellum. SPECT data for the two groups of schizophrenic patients were compared to normal values obtained from seven healthy subjects of the same mean age as the patients, but who did not undergo the procedural learning task. The total time for the procedural and SPECT assessments was approximately three hours (one hour for the procedural and two hours for the SPECT assessment).

3.3.3. Task description

In the minutes following ¹²³I-IBZM injection, a procedural learning evaluation was carried out, using the Computed Visual Tracking Task (CVTT)⁽²⁷⁾. In this task, subjects must track a moving target (black circle of 1.5 cm in diameter) on a computer screen using the computer mouse. All subjects were tested on five blocks of four trials. During each trial, the target moves for 30 seconds and always follows the same geometrical pathway (a 9 x 12 cm diamond shape). Each block of trials was followed by a 45-second rest period.

For each trial, the score consists of the root mean squared error (RMSE), which is a measure of the mean distance between the target and the cursor during the tacking. Before the beginning of the testing session per se, the speed of the target was adjusted for each subject. For this purpose, practice trials were successively performed until the RMSE reached a value ranging from 30 to 45. During these practice trials, the speed of the target was progressively reduced. This adjustment allows all subjects to begin the test at the same level of performance.

Measures used as procedural learning indices included three variables: 1) the “Total Procedural Learning” is obtained by the difference of RMSE scores between the first and the last block of trials; 2) the “Average Performance” was also computed for each subject, and was defined as the mean RMSE across the 20 trials of the task; 3) the “Learning Smoothness” was computed using the statistical coefficient of determination (r^2) for the 20 trials. The higher the learning smoothness score, the better the progressive improvement in performance from trial to trial. Low Learning Smoothness indicates large inter-trial fluctuations during learning, that is, a difficulty to progressively automatize the performance.

3.3.4. Data and statistical method

Normality of distributions was assessed using Kolmogorov-Smirnov tests. A one-way ANOVA was used to assess between group differences on sociodemographic and pre-testing procedural learning data (target speed, number of practice trials, and first trial performance). Significant between-group differences were further assessed using Tukey post hoc analysis. Clinical data were analyzed using Student’s T test. The number of patients taking anticholinergic medication in each group was compared using chi square analysis. Procedural learning task analysis was carried out using a 3 (Groups) X 5 (Blocks) ANOVA with repeated measures. Between-group differences on Total Procedural Learning, Average Performance, and Learning Smoothness were assessed using an analysis of covariance (ANCOVA) with the number of practice trials (trials before the test per se) as covariate. Post hoc analyses were carried out using Tukey post-hoc analyses for multiple comparisons. Relationships between procedural learning variables on the one hand, and SPECT or clinical

variables on the other hand, were assessed using Pearson correlation analyses (two-tailed). Finally, a mediator effect was verified between antipsychotic doses, striatal ^{123}I -IBZM binding, and procedural learning variables, by using both regression analyses, and a hierarchical multiple regression analysis.

3.4. Results

3.4.1. Sociodemographic and clinical data

No statistically significant between-group difference was found for age and education. Clinical score analysis using Student's T test did not reveal any significant between-group differences on the PANSS total score and subscores, nor on the extrapyramidal symptoms as evaluated by the ESRS and the Barnes Akathisia Scale. Chi square analysis revealed no significant differences either, on the number of subjects taking anticholinergic medication (see Table 1).

- Table 1 about here -

3.4.2. Procedural learning task

The one-way ANOVA revealed that the number of practice trials (before the testing session) [$F(2,54) = 10.33$, $P < .001$], and the speed of the moving target [$F(2,54) = 12.26$, $P < .001$], differed significantly across groups. Post hoc analysis revealed a significant difference between haloperidol- and olanzapine-treated patients, as well as between haloperidol patients and normal controls on these two measures [number of practice trials ($t = 2.777$, $P < .05$); target speed ($t = 3.049$, $P < .01$)]. No difference was found between the olanzapine-treated patients and control subjects for the number of practice trials and target speed. No between-group difference was found on performance at the first trial, which confirms that the three experimental groups were equal at the beginning of the test.

The 3 (Groups) X 5 (Blocks) ANOVA with repeated measures yielded significant block [$F(4,2.955) = 3.44$, $P < .05$], and group [$F(2,54) = 4.321$, $P < .05$], effects. The Groups

X Blocks interaction did not reach significance. The ANCOVAs carried out on Total Learning [$F(2,54) = 5.011$, $P < .01$], Average Performance [$F(2,54) = 3.820$, $P < .05$] and Learning Smoothness [$F(2,54) = 4.021$, $P < .05$] showed significant differences. Post hoc analysis revealed that the haloperidol-treated patients performed significantly worse than the normal control subjects on all the procedural learning variables [Total Learning ($P < .05$); Average Performance ($P < .05$); Learning Smoothness ($P < .05$)], while olanzapine-treated patients did not differ from the control subjects. Haloperidol-treated patients showed also significantly lower Total Learning ($P < .05$), and Average Performance ($P < .05$) than olanzapine-treated patients. Learning Smoothness did not differ between the two groups of patients. Normality of distribution of these procedural learning variables was confirmed with the Kolmogorov-Smirnov test (Total Learning: $p = .200$; Average Performance: $p = .200$; Learning Smoothness: $p = .173$). Quality of the linear fit of the Learning Smoothness was assessed using linear regression analysis, that showed a very good fit [$F(1,18) = 90.06$, $p < .001$].

-Figure 1 and Figure 2 about here-

3.4.3. SPECT analysis

A one-way ANOVA carried out on ^{123}I -IBZM binding shows significant between groups difference for the right [$F(2,32) = 33.50$, $P < .001$], the left [$F(2,32) = 39.06$, $P < .001$] and the total [$F(2,32) = 39.32$, $P < .001$] striatal binding. Post-hoc comparisons revealed no significant difference of ^{123}I -IBZM binding between the olanzapine and haloperidol groups, although the two separate groups differed from the control subjects (see Table 2).

-Table 2 about here-

3.4.5. Correlation analysis

In the two groups of patients, antipsychotic doses correlated well with the Total Learning [haloperidol ($r = -0.51$, $P < .05$); olanzapine ($r = -0.50$, $P < .05$)], as well as with the Average Performance [haloperidol ($r = 0.67$, $P < .01$); olanzapine ($r = -0.50$, $P < .05$)].

However, there was no correlation between antipsychotic doses and Learning Smoothness. In addition to the procedural learning variables, antipsychotic doses also showed significant correlations with all the ^{123}I -IBZM binding measures. More specifically, haloperidol doses correlate with the right striatum ($r = -0.550$, $P < .05$), left striatum ($r = -0.705$, $P < .005$) and the total striata ($r = -0.692$, $P < .005$), and olanzapine doses correlate with the right striatum ($r = -0.550$, $P < .05$), left striatum ($r = -0.705$, $P < .005$) and the total striata ($r = -0.692$, $P < .005$). When considering the relationship between striatal ^{123}I -IBZM binding and the procedural learning variables, there was no significant correlation in the olanzapine group. However, in the haloperidol group, Total Learning did correlate with the left striatum ($r = 0.681$, $P < .01$), and the total striatum ($r = 0.648$, $P < .01$), and Average Performance correlated with the left striatum ($r = -0.827$, $P < .01$) and total striatum ($r = -0.672$, $P < .01$) (see Figure 3). Learning smoothness did not correlate with any of the striatal ^{123}I -IBZM binding, in either haloperidol- or olanzapine-treated patients. No significant correlation was found either between right striatal ^{123}I -IBZM binding and any of the procedural learning measure, in any of the two neuroleptic groups. There was no correlation either between any of the procedural learning measures, and any of the psychiatric or extra pyramidal symptom scales.

In the haloperidol group, the mediator effect of the striatal ^{123}I -IBZM binding was confirmed first by the mediated regression analyses showing that the antipsychotic doses were significantly associated with both, ^{123}I -IBZM binding [Total striatum $F(1,12) = 11.021$ $p=.006$], and CVTT scores [Average performance ($F(1,12) = 9.885$ $p=.008$); Total learning ($F(1,12) = 5.724$ $p=.034$)], and that the ^{123}I -IBZM binding was associated with the CVTT scores [Average performance ($F(1,12) = 10.274$, $p=.008$) and Total learning ($F(1,12) = 5.724$, $p=.034$.)]. Second, a hierarchical multiple regression showed no difference of the R^2 between, on the one hand, Antipsychotic doses and ^{123}I -IBZM binding taken together, and, on the other hand, the CVTT abnormal scores. This confirms a full mediation of the striatal ^{123}I -IBZM binding, between Haloperidol doses and the CVTT abnormal scores.

In the olanzapine group the mediator effect was not confirmed, given that the antipsychotic doses were significantly associated only with the ^{123}I -IBZM binding [Total

striatum $F(1,11) = 5.724, p = .034$]. No significant relationship could be detected between the antipsychotic doses and the procedural learning scores, or between ^{123}I -IBZM binding and the procedural learning scores.

-Figure 3 about here-

3.5. Discussion

The results obtained in this study indicate that patients with schizophrenia may show procedural learning disturbances, depending on their neuroleptic medication. Patients treated with olanzapine performed as well as normal controls, while those treated with haloperidol showed procedural learning deficits affecting both quantitative (total learning, average performance) and qualitative (learning smoothness) aspects of learning. The procedural learning deficits observed in the haloperidol treated patients were related to both, the dose and the level of D_2 receptor occupancy in the striatum. Furthermore, the mediator analyses revealed that the striatal D_2 receptor occupancy is probably the mechanism by which haloperidol induces procedural learning deficits. No correlation was found between the procedural learning deficits, and the social or clinical variables, including age, education, disease duration, or any of the clinical symptom scales. These social and clinical variables were not found to differ between the olanzapine and haloperidol groups. Therefore, it appears that haloperidol, but not olanzapine, induces procedural learning deficits in patients with schizophrenia, and that this effect is related to the dopaminergic blockade in the striatum.

The view that procedural learning deficits are related to striatal dopaminergic process is in accordance with other studies. Using healthy volunteers, Kumari et al.⁽²⁸⁾ showed that procedural learning, as measured by a target-tracking task, may improve or worsen, depending on whether the subjects have received a dopamine agonist (such as amphetamine) or antagonist (such as haloperidol), respectively. In animals (rats), it has also been shown that the firing of the dopaminergic nigrostriatal fibers is specifically increased during the learning of a T-maze procedural task⁽²⁹⁾. Furthermore, previous studies performed in patients with schizophrenia have found that conventional neuroleptics, such as haloperidol, are more

deleterious on procedural learning than atypical neuroleptics, such as clozapine^{13, 30}. In general, the deleterious effect was hypothesized to be related to the higher striatal D₂ receptor occupancy of the conventional neuroleptics, compared with the atypical neuroleptics^{19, 31, 32}. However, this view may not explain the result of the present study which shows no procedural learning deficit in the olanzapine-treated patients, in spite of a D₂ receptor occupancy as high as in the haloperidol-treated patients.

The fact that the striatal D₂ receptor occupancy, as measured by ¹²³I-IBZM, did not differ between groups may appear surprising given that previous studies have shown that haloperidol possesses much greater affinity for D₂ receptors than does olanzapine^{32, 34, 35}. Using ¹²³I-IBZM single photon emission tomography (SPET), Pilowsky et al.^{34} reported that the striatal D₂ occupancy of olanzapine is similar to that of clozapine, and much lower than that of typical neuroleptics, including haloperidol. However, this study had several limitations, including the small sample size of olanzapine-treated patients (n = 6), non-randomized dose assignment, and the different duration of olanzapine treatment among participants before SPECT scanning. Furthermore, the study found no relationship between the dose administered and D₂ receptor occupancy, which is inconsistent with the literature on olanzapine^{36, 37, 38, 39}, and leads one to question the internal consistency of the results^{31}. In another study, Tauscher and his group^{35} have shown that, at therapeutic doses, striatal D₂ receptor occupancy is lower for olanzapine-treated patients (75%) than for haloperidol-treated patients (84%). However, despite significant group differences for striatal D₂ receptor occupancy, these authors argue that the observed difference might have been confounded by the high daily dose of haloperidol used in their study (mean value of 13 mg for haloperidol and 18 mg for olanzapine). Kapur and Seeman^{40} also criticize the fact that clinical trials generally use high doses of typical antipsychotics (i.e., 10–20 mg/day of haloperidol), which give rise to D₂ occupancy of greater than 90%; this compares to doses of atypical antipsychotics that give rise to D₂ receptor occupancy of less than 80%. In fact, clinical studies with haloperidol do not suggest any advantage for dosages exceeding 5 mg/day^{41}. Low doses (1–5 mg/day) of haloperidol induce 60%–80% dopamine D₂ receptor occupancy, which seems to be adequate to produce a clinically efficient neuroleptic response^{42}. As for olanzapine, Kapur and his group^{31} argued that at clinical doses this neuroleptic occupies

more than 60% of D₂ receptors and, if used at doses above 20 mg/day, occupies more than 80% of dopamine D₂ receptors. They concluded that D₂ receptor occupancy with olanzapine is greater than that of clozapine, and comparable to that of typical neuroleptics^[31]. This is consistent with our results. In our study, doses of haloperidol (5.6 mg/day) remain within the low therapeutic range, whereas olanzapine doses (13.8 mg/day) were slightly over the recommended range for that age group (10 – 12mg/day). This may explain why the haloperidol- and olanzapine-treated patients had equivalent striatal D₂ receptor occupancy.

Even if doses and binding considerations might explain the absence of difference between the two drugs D₂ receptors occupancy, this does not explain why patients treated with olanzapine had no procedural learning disturbances, while those treated with haloperidol had noticeable deficits. Olanzapine may have some protective properties against its D₂ affinity. One possibility is that the anticholinergic properties of olanzapine may modulate its own D₂-blocking effect within the striatum^[43]. It is well known that substances with anticholinergic properties may have a protective effect against D₂-antagonist-induced striatal dysfunction. This constitutes the theoretical premise for administering anticholinergic substances to reduce neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in schizophrenia. On the other hand, patients treated with haloperidol in the present study received concurrent anticholinergic medication, and this has not prevented their procedural learning deficits. In addition, clinical scales of extrapyramidal symptoms were not different between the haloperidol- and olanzapine-treated patients, suggesting that the anticholinergic treatment in the haloperidol group was sufficient to compensate for the extrapyramidal symptoms but not the procedural learning disturbances. In other words, the procedural learning tests may be more sensitive than the extrapyramidal symptom scale at detecting neuroleptic-induced striatal dysfunction.

Another explanation may be related to the relative 5-HT₂/ D₂ receptor affinity of the medications. Greater serotonin 5-HT₂ than dopamine D₂ activity is a characteristic shared by atypical neuroleptics^[32, 44, 45, 46, 47]. Olanzapine is classified as an atypical neuroleptic and possesses greater in vitro 5-HT₂ than D₂ receptor affinity^[32]. Haloperidol is a highly selective dopaminergic D₂ receptor antagonist, and is devoid of 5-HT₂ receptor activities^[48]. Higher 5-

HT₂ than D₂ receptor affinity of neuroleptics has been found to be associated with a reduced incidence of extrapyramidal symptoms⁽²¹⁾, presumably due to a compensating effect of the 5-HT₂ blocking activity over the D₂ blocking activity in the basal ganglia. Although the mechanism underlying this effect is not fully understood, it may involve a 5-HT₂ blockade of the inhibiting serotonergic terminals arising from the raphe and projecting to the dopaminergic terminals in the striatum^(19, 31, 46, 49). This 5-HT₂ receptor blockade would increase the dopaminergic firing, thereby compensating for the D₂ receptor blockade. It has been suggested previously⁽¹⁸⁾ that, at therapeutic doses, atypical neuroleptics do not reach a critical receptor occupancy in the nigrostriatal system (presumably associated with extrapyramidal symptoms and procedural learning deficits), while at these doses these substances may occupy significant 5-HT₂ receptors in the mesolimbic and mesocortical systems (presumably associated with schizophrenic symptoms). This would protect against striatal dysfunction when treating for psychotic symptoms. However, our finding of similar striatal binding of ¹²³I-IBZM in the haloperidol and olanzapine groups does not favor this hypothesis.

It has also been suggested that the protective effect of olanzapine in the striatum is related to its high 5-HT_{1A} receptor agonist activity⁽⁵⁰⁾. These somatodendritic serotonin autoreceptors have been found in high numbers in the raphe nuclei, where they modulate the firing of serotonergic neurons. 5-HT_{1A} agonists like olanzapine inhibit the firing of serotonergic neurons, once again increasing the level of dopamine in the striatum, which would have a compensating effect on its D₂ receptor occupancy. The absence of any such compensating effect in the haloperidol group would, in contrast, favor striatal dysfunctions and procedural learning disturbances.

Finally, differences in procedural learning in our two groups of patients could also be explained by social and clinical factors that influence the choice of an antipsychotic. Factors such as history of treatment response, history of recent relapse, or occupational functioning and history of success in the community may all influence the choice of a conventional or atypical antipsychotic in a given patient. This would indicate different clinical profiles that

may not necessarily be detected with clinical scales (as those used in the present study), but that may indirectly contribute to the differences in procedural learning between groups.

3.6. Conclusion

The neuroleptics examined in this study have been shown to differently affect procedural learning. Olanzapine does not disturb procedural learning in patients with schizophrenia, while haloperidol produces a generalized procedural learning deficit. These results also show a primary role of the dopaminergic processes in procedural learning, as significant correlations between procedural learning deficits and striatal D₂ receptor occupancy of ¹²³I-IBZM have been observed. The high 5-HT₂ relative to D₂ receptor affinity of olanzapine may be responsible for its protective effect against the neuroleptic-induced striatal dysfunction. The anticholinergic and 5-HT_{1A} agonist activity of olanzapine may also contribute to this differential effect. Given that procedural learning plays a crucial role in many daily activities, one should take the pharmacological profile of a neuroleptic into account before using it to treat schizophrenia, in order to avoid any skill learning deficiency.

3.7. References

1. Cohen NJ, Squire LR: Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 1980; 210: 207-210
2. Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA, et al: Procedural memory in Parkinson's disease: Impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12: 323-339
3. Knopman D, Nissen MJ: Procedural learning is impaired in Huntington's disease: Evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia* 1991; 29: 245-254
4. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE: Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 1988; 111: 941-959
5. Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, et al: Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 1992; 12: 2542-2548
6. Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, et al: Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 1997; 77: 1325-1337
7. Goldberg TE, Saint-Cyr JA, Weinberger DR: Assessment of procedural learning and problem solving by tower of Hanoi type tasks. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1990; 2: 165-173
8. Granholm E, Bartzokis G, Asarnow RF, et al: Preliminary association between motor procedural learning, basal ganglia T2 relaxation times and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Psychiatr Res Neuroimag* 1993; 50: 33-44
9. Gras-Vincedon A, Danion JM, Grangé D et al: Explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 13: 117-126
10. Green MF, Kern RS, Williams O, et al: Procedural learning in schizophrenia: Evidence from striatal reaction time. *Cognit Neuropsychiatry* 1997; 2: 123-134
11. Michel L, Danion JM, Grang D, et al: Cognitive skill learning and schizophrenia: Implications for cognitive remediation. *Neuropsychol* 1998; 12: 590-599
12. Schwartz BL, Rosse RB, Veazey C, et al: Impaired motor skill learning in schizophrenia: Implications for corticostriatal dysfunction. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 241-248

13. Bédard MA, Schérer H, Delorimier J, et al: Differential effect of D2 and D4-blocking neuroleptics on the procedural learning of schizophrenic patients. *Can J Psychiatry* 1996; 41 : 21S-24S
14. Bédard MA, Schérer H, Stip E, et al: Procedural learning in schizophrenia: Further consideration on the deleterious effect of neuroleptics. *Brain Cogn* 2000; 43: 31-39
15. Clare L, McKenna PJ, Mortimer AM, et al: Memory in schizophrenia: What is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia* 1993; 31: 1225-1241
16. Danion JM, Peretti S, Grange D, et al: Effects of chlorpromazine and lorazepam on explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1992; 108: 345-351
17. Peretti CS, Danion JM, Kauffman-Muller F, et al: Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 131: 329-338
18. Chiodo LA, Bunney BS: Typical and atypical neuroleptics: Differential effect of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopamine neurons. *J Neurosci* 1983; 3: 1607-1619
19. Kapur S, Remington G, Zipursky RB, et al: The D₂ dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: A PET study. *Life Sci* 1995; 57: 103-107
20. Kapur S: A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging. *Mol Psychiatry* 1998; 3:135-140
21. Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, et al: Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538-544
22. Miller CH, Mohr F, Umbricht D, et al: The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 69-75
23. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 13: 261-276
24. Chouinard G, Chouinard AR (1979) Extrapyramidal symptom rating scale (ESRS), 1979

25. Barnes TR: A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 672-676
26. Lobbezoo F, Soucy JP, Montplaisir JY, et al: Striatal D2 receptor binding in sleep bruxism: A controlled study with iodine-123-iodobenzamide and single-photon-emission computed tomography. *J Dental Res* 1996; 75: 1804-1810
27. Willingham DB, Hollier J, Joseph J: A Macintosh analogue of the rotary pursuit task. *Behav Res Methods Instrum Comput* 1995 27: 491-495
28. Kumari V, Coor PJ, Mulligan OF, et al: Effects of acute administration of d-amphetamine and haloperidol on procedural learning in man. *Psychopharmacology* 1997 129: 271-276
29. Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, et al: Building neural representation of habits. *Science* 1999; 286: 1745-1749
30. Schérer H, Paquet F, Stip E, et al: Mild procedural learning disturbances in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002 (sous-presse).
31. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, et al: 5-HT₂ and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A PET investigation. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 921-928
32. Kapur S, Zipursky RB, Remington G: Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286-293
33. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al: Radioreceptor binding profile of atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacol* 1996; 14: 87-96
34. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, et al: Dopamine D₂ receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine – A ¹²³I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology* 1996; 124: 148-153
35. Tauscher J, Küfferle B, Asenbaum S, et al: In vivo 123I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 1999; 141: 175-181
36. Dresel S, Mager T, Rossm  ller B, et al: In vivo effects of olanzapine on striatal dopamine D(2)/D(3) receptor binding in schizophrenic patients: an iodine 123 iodobenzamine single-photon emission tomography study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 862-868
37. Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, et al: Dopamine D2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 92: 33-44

38. Meisenzahl EM, Dresel S, Frodl T, et al: D2 receptor occupancy under recommended and high doses of olanzapine: an iodine-123-iodobenzamine SPECT study. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 364-370
39. Readler TJ, Knable MB, Lafargue T, et al: In vivo determination of striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with olanzapine. *Psychiatry Res* 1999; 90: 81-90
40. Kapur, S, Seeman P: Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 360-369
41. Tauscher J, Kapur S: Choosing the right dose of antipsychotics in schizophrenia: Lessons from neuroimaging studies. *CNS Drugs* 2001; 15: 671-678
42. Kapur S, Zipursky R, Roy P, et al: The relationship between D2 receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: A PET study. *Psychopharmacology* 1997; 131: 148-152
43. Michal P, Lysikova M, El-Fakahany EE, et al: Clozapine interaction with M2 and M4 subtypes of muscarinic receptors. *Eur J Pharmacol* 1999; 376: 119-125
44. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC: The ratio of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 390-392
45. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 238-251
46. Nyberg S, Farde L, Eriksson L, et al: 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain: A PET study with risperidone. *Psychopharmacology* 1993; 110: 265-272
47. Remington G, Kapur S: D₂ and 5-HT₂ receptor effects of antipsychotics: Bridging basic and clinical findings using PET. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 15-19
48. Herrick-Davis K, Grinde E, Teitler M: Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-Hydroxytryptamine_{2C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 226-232
49. Meltzer HY: New insights into schizophrenia through atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 1998; 1: 193-196

50. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, et al: Ziprazidone (CP-88,059): A new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 101-133

Table 3.1. Sociodemographic and Clinical Characteristic in Each Group

SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS IN EACH GROUPS				
	Control (n=30)	Olanzapine (n=13)	Haloperidol (n=14)	p*
Age (years)	32.8 (8.7)	31.8 (9.7)	37.4 (9.6)	ns
Education (years)	12.8 (2.1)	11.7 (1.8)	11.8 (2.3)	ns
Dose (mg)	-	13.8 (8.3)	5.6 (3.9)	-
Anti-ACH Medication	-	7/13	8/14	ns
PANSS :	-			
Positive		12.7 (5.2)	11.2 (4.1)	ns
Negative	-	12.1 (4.4)	12.9 (4.4)	ns
General	-	26.4 (7.1)	24.3 (4.5)	ns
ESRS :	-			
Parkinsonism		1.92 (2.9)	2.00 (2.6)	ns
Dystonia	-	0.00 (0.0)	0.20 (0.4)	ns
Dyskinesia	-	0.08 (0.3)	1.60 (3.9)	ns
Barnes Akatisia Scale	-	0.58 (1.5)	0.87 (1.3)	ns

Significance = $p < .05$.

PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale.

ESRS = Extrapyrarnidal Symptoms Rating Scale.

Table 3.2. ^{123}I odine-IBZM Striatal Binding in Each Group

^{123}IODINE-IBZM STRIATAL BINDING				
IN EACH GROUPS				
	Controls (n=7)	Olanzapine (n=13)	Haloperidol (n=14)	p
Right Striatum	2.00 (0.17)	1.56 (0.11)	1.56 (0.07)	< .001
Left Striatum	1.95 (0.13)	1.51(0.09)	1.53 (0.10)	< .001
The two Striati	1.97 (0.15)	1.53 (0.09)	1.55 (0.07)	< .001

All values in both olanzapine and haloperidol groups differed significantly from control values. There was no difference between olanzapine and haloperidol groups.

Figure 3.1. Group Performance on Each Block of Trials

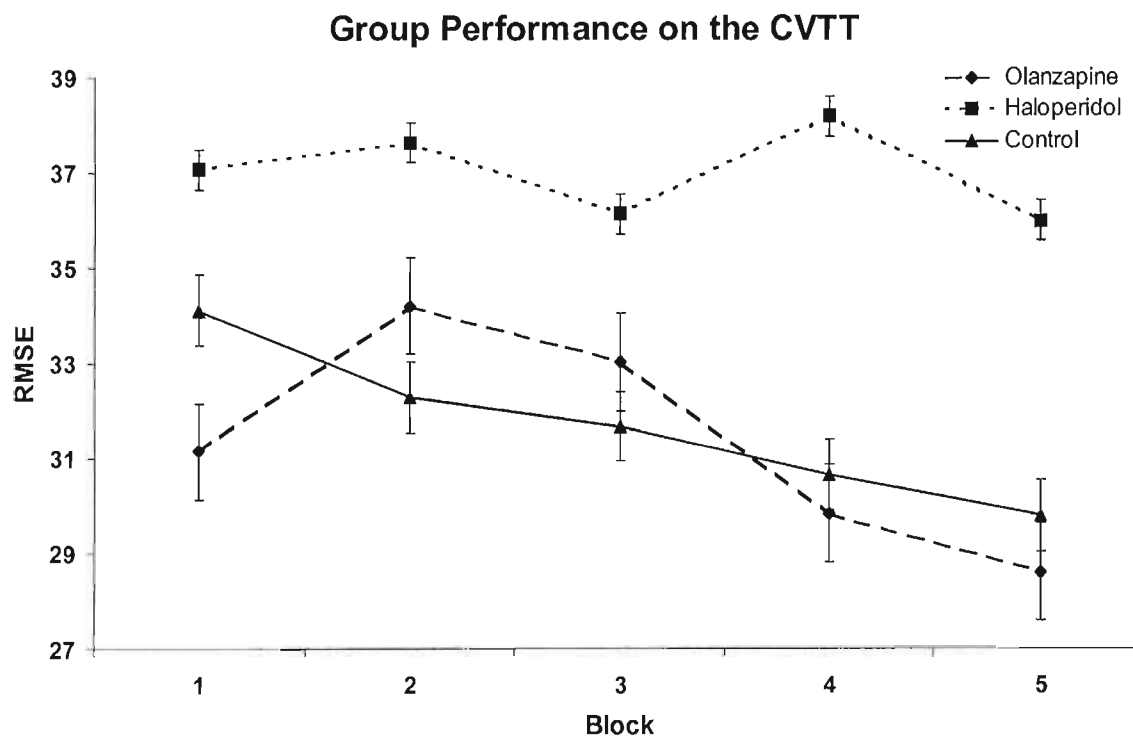
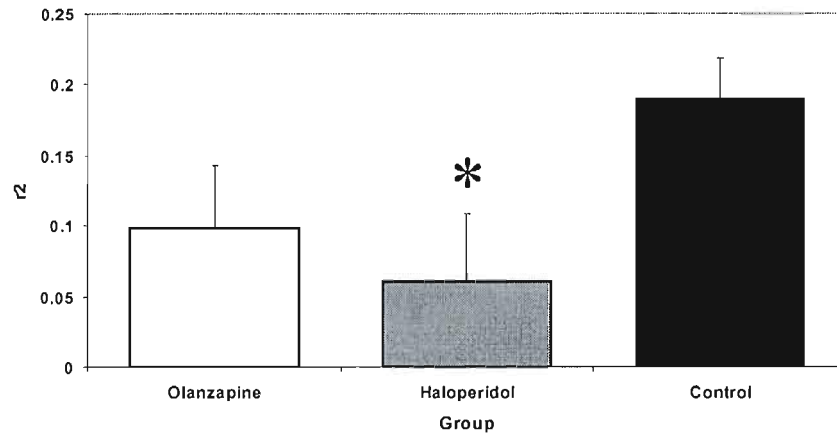
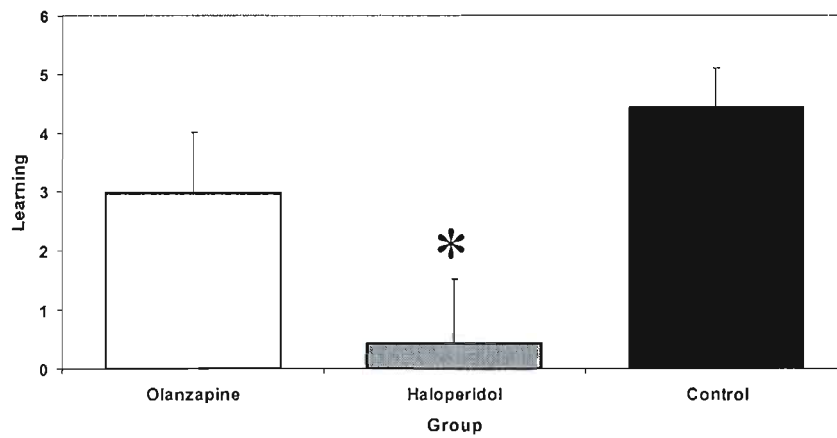


Figure 3.2. Learning Variables in the Three Groups Of Subjects
Coefficient of Determination



Total Procedural Learning



Average Performance

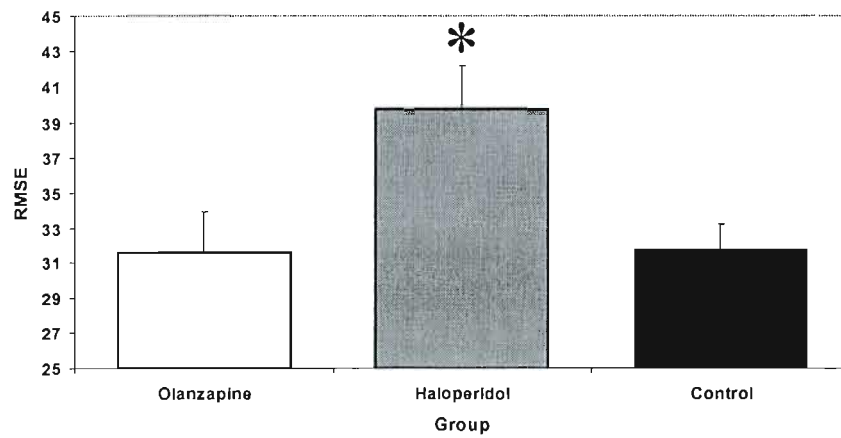
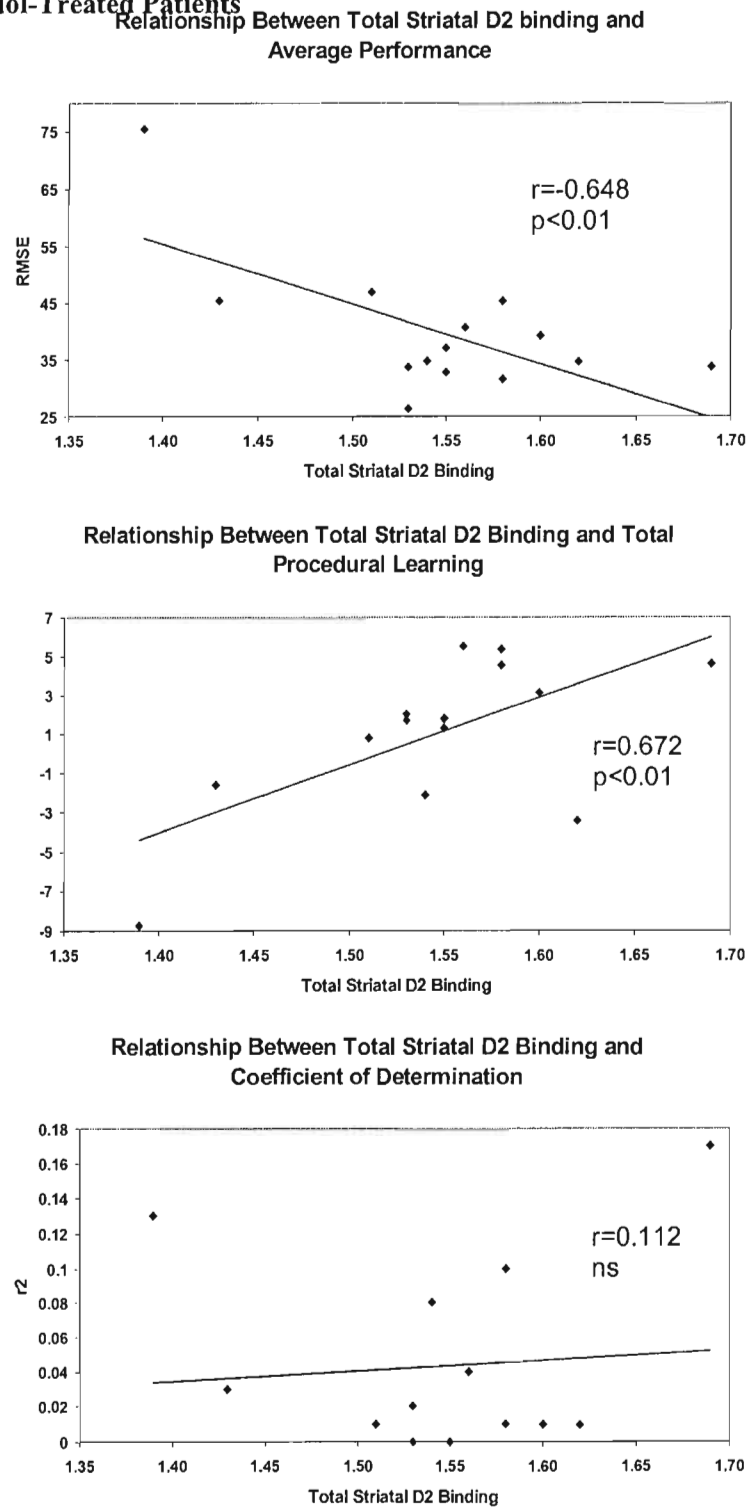


Figure 3.3. Relationship Between Learning Variables and D2 Receptor Occupancy in the Haloperidol-Treated Patients



CHAPITRE IV

Deuxième article

**Adaptation sensorimotrice chez les patients atteints de la maladie de Parkinson :
évidences d'un déficit de construction des programmes moteurs impliquant la
dopamine striatale**

Sensorimotor Adaptation In Parkinson's Disease: Evidence For A Dopamine Dependent Remapping Disturbance

F. Paquet, M-A. Bedard, M. Lévesque, P-L. Gilbert-Tremblay, M. Lemay, P.J. Blanchet, P. Scherzer, S. Chouinard, J. Filion

Article publié en 2008 dans la revue *Experimental Brain Research*, 185(2):227-36.

Cognitive Neuroscience Center, Université du Québec à Montréal

Running head: SENSORIMOTOR ADAPTATION IN PD

4.1. Résumé

L'adaptation sensorimotrice implique une réorganisation des paramètres cinématiques et cinétiques lorsque les mouvements sont réalisés dans un environnement nouveau. Bien qu'il soit démontré que les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) présentent des déficits sur ce type d'apprentissage, le rôle du déficit dopaminergique propre à cette maladie n'a pas encore été élucidé. La présente étude cherche à répondre à cette question. Quatorze patients atteints de la MP ont été évalués à deux occasions; sous lévodopa et après une période de sevrage de douze heures. Quatorze sujets contrôles ont également été évalués à deux reprises. Deux versions équivalentes d'une tâche informatisée de pointage en miroir ont été utilisées. Chaque patient réalise quarante essais à chaque session d'évaluation. Pour chaque essai, l'adaptation sensorimotrice est évaluée par l'angle initial de déplacement. Cette variable reflète la direction du mouvement avant qu'un réajustement, basé sur la rétroaction proprioceptive et visuelle, ne soit effectué. Les résultats montrent que les sujets normaux et les patients sous levodopa améliorent l'angle initial de déplacement au fil des essais. En revanche, les patients non traités montrent un déficit d'apprentissage. Passé quelques essais, leurs performances se stabilisent et leur angle de départ demeure élevé au terme de la tâche. Ceci reflète une tendance à effectuer le mouvement comme s'il n'existait pas d'inversion en miroir. Le déficit dopaminergique caractéristique de la MP semble donc affecter l'ajustement moteur requis lors d'une modification des paramètres visuels. Une difficulté à inhiber les mouvements anciens au profit de nouveaux semble être en cause.

Mots clés : dopamine, striatum, lévodopa, mouvement, adaptation sensorimotrice, apprentissage procédural, apprentissage moteur, neuropsychologie, maladie de Parkinson.

Abstract

Sensorimotor adaptation is thought to involve a remapping of the kinematic and kinetic parameters associated with movements performed within a changing environment. Patients with Parkinson's disease (PD) are known to be affected on this type of learning process, although the specific role of dopamine depletion in these deficits has not yet been elucidated. The present study was an attempt to clarify whether dopamine depletion in PD may directly affect the capacity to internally reorganise the visuomotor remapping of a distorted environment. Fourteen PD patients were tested twice, while they were treated and while they were withdrawn from their regular levodopa treatment. Fourteen control subjects were also enrolled and tested twice. Two parallel forms of the Computed Mirror Pointing Task (CMPT), requiring making a reaching movement in a visually transformed environment (mirror inversion), were administered to each participant. Each of them had to perform 40 trials at each of the two testing sessions. At each trial, sensorimotor adaptation was evaluated by the initial direction angle (IDA), which reflects the direction of movement before any visually guided readjustment. Results revealed no IDA difference at baseline, between control subject and PD patients, whether they were treated or not. In all group, IDA values at that time were large, reflecting a tendency to make movements according to the real life visuomotor mapping (based on the natural direct vision). However, striking differences appeared during sensorimotor learning, in that IDA reduction along trials was poorer in patient not treated with levodopa than both control subjects and the same PD patient treated with levodopa. No difference was observed between the treated PD patients and control subjects. Given that IDA is thought to reflect the internal representation of the visuomotor mapping, it is concluded that dopamine depletion in PD would affects sensorimotor adaptation, in that it facilitates old and poorly adapted movements (real life mapping), instead of new and more adapted ones (mirror transformed mapping).

Key words: Striatum, Levodopa, Dopamine, Movement, Perception, Procedural learning, Neuropsychology.

4.2. Introduction

Reaching movements require combining the visual information about the target, with proprioceptive information of the limb, in order to produce an appropriate motor command as a function of the initial position of the hand (Jeannerod, 1986). With repetition of movements in the same environmental context, improvement and optimization of performances (speed, fluency, and accuracy) occur, and sensorimotor mapping consolidates. This sensorimotor mapping is known to be flexible however, in order to adapt our movements to changing conditions which can be intrinsic (e.g., body growth, physical handicap, Etc.), or extrinsic (e.g., new glasses prescription, new car driving, Etc.). Even when the mapping between visual space and motor commands is altered artificially by distorting the visual feedback (using prism lenses, mirror drawing tasks, or computer devices), human subjects can progressively adapt their movements as a function of the distorted mapping (Bhushan et al., 2000; Cohen, 1973; Kennedy and Raz, 2005; Martin et al., 2002; Nakajima, 1988).

Recent fMRI findings (Seidler et al., 2006) suggest a primary role of the basal ganglia during sensorimotor adaptations in humans. More specifically, a bilateral activation of the basal ganglia was observed, in addition to the cerebellum and sensorimotor cortical regions, during the early stage of sensorimotor adaptation. According to the authors, (Seidler et al., 2006) the left basal ganglia would be involved in action selection, together with the supplementary motor area, while the right basal ganglia, in combination with other cerebral regions, may support the spatial cognitive aspects of the adaptation. In patients presenting lesions to the striatum, many studies have shown disturbed sensorimotor adaptation. Teulings et al. (2002) used a computed writing task in which patients with Parkinson's disease (PD) had to adapt their handwriting size in response to a distortion in visual feedback. They showed that PD patients tend to rely strongly on online visual feedback to guide their hand movement. Furthermore, an after-effect was observed after a switch back to normal conditions in age-matched control participants but not in PD patients, suggesting in the latter that visuomotor mapping was poorly updated during practice. Contreras-Vidal and Buch (2003) have obtained concordant results by using a computed pointing task in which visual feedback of hand movements was rotated by 90° counter clockwise. Deficits in PD were

characterized by an initial hand displacement that conforms to the natural direct vision instead of the new 90° distorted vision, even after multiple exposures to the task. Since this very initial hand displacement does not depend on any visual or proprioceptive feedback during its progress, one may conclude that it results from a difficulty in building new internal sensorimotor mapping. However, because multiple movements had to be learned in this study, for the same distorted visual environment, results could also be interpreted as difficulties PD patients may have in learning multiple and conflicting movements.

The difficulty in PD to learn specific movements among conflicting others has been demonstrated by Haaland et al. (1997) with a rotary pursuit task administered over repeated consecutive trials. Three rotation speeds were presented either randomly or in blocks. Motor learning in PD was progressive and comparable to normal control when rotation speed remains the same during a block of trials, but not in the random condition. If the preceding trials were in the same motor registry as the current trial, PD patients seem to benefit from them, while if these preceding trials were in a different registry they may favour a resistance to change. This has also been elegantly demonstrated by Krebs et al. (2001) who used a robotic sensorimotor device generating conservative force fields that disturbed the subjects' arm movements. PD patients showed disturbances during novelty phases of adaptation, because they always tended to perform as in the preceding sensorimotor conditions. The same has also been demonstrated by Messier et al. (2007), who compared young and old healthy subjects with PD patients in a 3D virtual task requiring readjusting movements to biaxial coordinate changes. Both elderly subjects and PD patients were slower than young subjects in adapting to the visuomotor distortion. However, when subjects were exposed in a second condition that followed the first one, and where biaxial coordinates were changed again, young and old control subjects were able to adapt, while PD patient tended to perform the movement according to the biaxial coordinate of the preceding condition of adaptation. This indicates in PD, a clear resistance to adapt movements to new sensory contingencies, especially if they differed from those just learned.

There are therefore many results suggesting that patients with PD present sensorimotor adaptation disturbances, and this may be related to an abnormal facilitation of

old stereotyped sensorimotor mappings instead of new and more adapted ones. Given that PD is mainly characterized by a degeneration of the nigrostriatal neurons, dopamine depletion has been frequently associated with these disturbances. However, this has never been directly demonstrated.

The present study was an attempt to confirm the role of the nigrostriatal dopamine system in sensorimotor adaptation in human. More specifically we wanted to address the hypothesis that dopamine depletion in PD, may be specifically related to a deficit in the capacity to internally reorganise the visuomotor remapping of a distorted environment. We reasoned that patients without dopamine treatment would present a resistance to adaptation which would otherwise be improved under treatment. In order to do so, we studied the effect of levodopa in fourteen PD patients performing a computed visuospatial task, requiring to reach a visual target with the hand, in a mirror transformed environment. Patients were tested twice, while they were “OFF” (following dopaminergic treatment withdrawal), and while they were “ON” (during dopaminergic steady state treatment).

4.3. Materials and methods

4.3.1. Participants

Fourteen patients with Parkinson’s disease (PD) were recruited from the André Barbeau Movement Disorder Unit of the “Centre Hospitalier de l’Université de Montréal” (CHUM). PD was diagnosed by experienced neurologists, based on the presence of an akineto-rigid syndrome, with or without resting tremor. At the time of the initiation of treatment, PD diagnosis has also been corroborated in each patient by a positive response to levodopa, as defined by a minimum 30% symptoms change between the ON (with levodopa) and OFF (without levodopa) conditions, using the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) motor subscale. At the time of the current study, PD severity ranged from mild to moderate, corresponding to stages I to III on the Hoehn and Yahr (1967) scale (See Table 1). All patients must have been treated with levodopa in monotherapy before their enrollment in the study. Patients treated with dopamine agonists, anticholinergic agents, or amantadine

were ruled out. Patients with prominent axial symptoms and autonomic disturbances were also excluded to avoid atypical parkinsonian syndromes.

Fourteen age normal participants were enrolled to constitute the control group. These normal subjects reported no medical or psychiatric dysfunctions. Table 1 shows the main features for both, PD patients and control subjects. Dementia and depression were more specifically ruled out in each participant by using the DSM-IV criteria. The Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) was administered to all subjects to provide an index of global cognitive state. MMSE total score below 28 was used as exclusion criteria. History of stroke, head injury, neurosurgical intervention, or drug abuse was also considered as an exclusion criteria. All participants were right handed, had normal or corrected-to-normal vision, were naïve as to the experiment design or purpose, and signed an informed consent form approved by the Research and Ethics Board of the “Centre Hospitalier Universitaire de Montréal” (CHUM).

4.3.2. Experimental Procedure

Sensorimotor adaptation in PD patients was assessed twice, on two consecutive days at home. On one occasion, PD patients were tested while under regular levodopa medication (ON state). On the other, they were tested after a 12 hour levodopa washout (OFF state). On both occasions, testing took place between nine and eleven o'clock in the morning. Medication state order (OFF-ON vs ON-OFF) was counter-balanced (cross-over design). Control subjects were also assessed on two consecutive days at home, and at the same time of the day as the PD patients.

Sensorimotor adaptation was assessed with an adapted version of the Computerized Mirror Pointing Task (CMPT) (Boulet et al., 2005; Richer et al., 1999). The CMPT requires the subject to move a pen on a digitizing tablet (Wacom) from a central point to a fixed target while tracing a trajectory as direct as possible (straight line). Position of the pen on the tablet was sampled at a rate of 30 Hz. An occluding panel hid the moving arm from direct view, so that displacements of the pen can only be monitored from cursor displacement on the

computer screen. The cursor was a 1cm red spot and its starting position was located at the center of the screen. The target was a 2-cm white circle appearing at a 45° angle, on the upper left of the screen, at a distance of 16cm from the starting position. This target position remained the same throughout the experiment.

At each testing session, all participants were assessed using two different sensorimotor conditions (see Figure 1). During the pre-exposure condition, the cursor displacements on the computer screen corresponded to the direct movement of the pen, in that no mirror inversion was applied to the cursor displacement. This condition included 10 trials, and was used to determine the participants' basic performance. Following the pre-exposure trials, participants had to do the CMPT in a mirror inversion condition over 40 repetitive trials (eight blocks of five trials). There were two parallel forms of the CMPT including a right-left, and top-down mirror inversion forms, one for each day of testing, and each administered in a counter balanced order across the two days. In the vertical mirror inversion the pen had to be moved to the upper right on the digitizing tablet in order to reach the target in the upper left of the screen. In the horizontal inversion, there was a top-down inversion requiring the subjects to move the pen to the lower left on the digitizing tablet to reach the target appearing again on the upper left (see Figure 1). A trial was completed when the cursor reached the target. At the end of each trial, the cursor had to remain within the target, until the examiner replaced the hand of the subject on the starting position, in the center of the digitizing tablet. Each block of five trials was followed by a 45 second rest period. Average duration of the entire testing session was of 30 minutes.

-- Insert figure 1 about here --

4.3.3. Behavioral Data Processing

For each trial, sensorimotor adaptation was evaluated by the Initial Direction Angle (IDA). IDA represents the angular difference (in degrees) between the ideal trajectory line (consisting of a straight line from the starting position toward the target), and the subject actual initial cursor displacement, and was computed directly from the digitized tablet by a

custom made software (DOCO Microsystems Inc, Montreal). Unlike others (see Khan et al, 2006 for review), and because of the rigidity and akinesia of PD patients, we did not define the initial cursor displacement by a trace segment completed within a specific time, or from the peak velocity and peak acceleration of the limb during the initial arm displacement. Rather, initial cursor displacement was defined by the trace segment immediately preceding the first trajectory (angular) change (see Figure 2). Initial cursor displacement may therefore be of various lengths and durations between trials and between participants, depending on the velocity of the initial burst of movement. Given that the first trajectory change corresponds to the motor readjustment that follows the initial visuokinesthetic feedback, it may be assumed that the IDA preceding the first trajectory change corresponds to an internal sensorimotor mapping underlying the very first arm displacement. Therefore, sensorimotor remapping during learning is likely to be reflected by progressive IDA changes, which would diminish from trial to trial (ideal trajectory line and subject's current trajectory should progressively approach each other).

-- Insert figure 2 about here --

4.3.4. Data Analyses and Statistical Methods

Sociodemographic variables including age, and MMSE total score, were compared between PD patients and control subjects using Student-t tests. The between group gender ratio was compared with a Chi square test.

In the CMPT, a median IDA score was computed for each block of five trials, both in the pre-exposure ($k=2$) as well as in the mirror inverted ($k=8$) conditions. Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit tests were carried out on these median IDA, at each block of trials, and values were logarithmically transformed because they were not normally distributed. In the pre-exposure condition, median IDAs were analysed with three separated 2×2 (Block of trials x Group) ANOVAs for repeated measures, comparing PD patients ON versus normal controls; PD patients OFF versus normal controls; and PD patients ON versus PD patients OFF. In the mirror inverted conditions, median IDAs were also analysed with three separated

8 X 2 (Block of trials x Groups) ANOVAs for repeated measures, using the same comparisons as in the pre-exposure conditions (ON vs Controls; OFF vs Controls; ON vs OFF). Form equivalence of the two CMPT versions (top-down and right-left mirror inversions) was verified by using 8 x 2 (Block of trials x CMPT version) ANOVA for repeated measures, carried out on the median IDAs of the total sample (PD patients and normal controls pooled together).

Sensorimotor skill learning in CMPT was further analysed using two transformed variables which have been described elsewhere (Paquet et al., 2004; Scherer et al., 2004). “Total Learning” is the median IDA difference between the first and last block of trials, while “Learning Consistency” is the IDA statistical coefficient of determination (r^2), computed over the 40 trials. The higher the Learning Consistency score, the lower the fluctuations of performances between trials. Low Learning Consistency may therefore be seen as a difficulty in stabilizing the performances from trial to trial (Paquet et al., 2004; Scherer et al., 2004). These two transformed variables were compared between groups at pre-exposure, as well as during the mirror inverted conditions. Two separate Student t-tests were used to compare normal controls to PD patients as they were ON, or OFF respectively. In addition, a paired sample t-test was used to compare PD patients ON and OFF levodopa medication. Finally, relationships between PD severity (Hoehn & Yahr scale), and each of these two transformed variables were assessed using Pearson correlations (two-tailed). For all the statistical analyses, significance threshold were set at $p < .05$.

4.4. Results

4.4.1. Sociodemographic and Pre-exposure Data

The two groups did not differ in terms of age, MMSE score, and gender (see Table 1). During pre-exposure, the 2 x 2 ANOVA conducted on the median IDA yielded no significant group effect [$F(1, 13) = .037, p > .05$], no block effect [$F(1, 13) = 1.200, p > .05$], and no group by block interaction [$F(1, 13) = 3.857, p > .05$]. Student’s t-test carried out on both Total Learning [$t(26) = -1.555, p > .05$] and Learning Consistency [$t(26) = .143, p > .05$], also revealed that PD patients did not differ from normal controls during pre-exposure.

-- Insert table 1 about here --

4.4.2. CMPT Parallel Versions

The 8 x 2 ANOVA comparing the two CMPT versions revealed no version effect [$F(1,27) = .015, p > .05$], a significant block effect [$F(7, 189) = 30.044, p < .0001$], and no version by block interaction [$F(7, 189) = 1.53, p > .05$], thus confirming the existence of a similar learning effect in the two parallel versions (see Figure 3). Paired samples t-test carried out on both Total Learning [$t(27) = .240, p > .05$] and Learning Consistency [$t(27) = .924, p > .05$], also revealed the similarity of the two CMPT versions. Because of this similarity between the two versions, results obtained in control subjects in both left-right and top-down inversions were pooled together (mean IDA scores for the two versions), to be compared with PD patients in each drug condition (OFF and ON).

-- Insert Figure 3 about here --

4.4.3. ON vs OFF PD patients

Figure 4 shows typical trajectories taken from individuals from the three experimental groups. IDA is substantially reduced between the first and last trial, in ON PD patients and control subjects, but not in OFF PD patients (See Figure 5). Results of the 8 x 2 ANOVAs for repeated measures, comparing ON and OFF PD patients, showed significant block effect [$F(1, 13) = 6.957, P < .001$], group effect [$F(7, 91) = 4.456, p < .05$], and groups by block interaction [$F(7, 91) = 3.656, P < .01$], suggesting a significant effect of the levodopa therapy. Results were further analysed between ON and OFF conditions, by using paired samples t-test, comparing median IDA for each block of trials. Analyses revealed no significant differences for the first five blocks of trials [BL1: $t(13) = -1.686, p > .05$; BL2: $t(13) = -.455, p > .05$; BL3: $t(13) = -.133, p > .05$; BL4: $t(13) = .551, p > .05$; BL5: $t(13) = 1.521, p > .05$], suggesting similar IDA improvements in the first part of the test. However, significant differences were observed on the later part of the test, that is during block 6 [$t(13) = 3.313, P < .01$], block 7 [$t(13) = 4.679, P < .001$] and block 8 [$t(13) = 3.313, P < .01$], where OFF PD patients were statistically poorer than ON PD patients (see Figure 5). Paired sample t tests

also revealed better scores in the ON than OFF condition for the Learning Consistency [$t(13) = -2.302, p < .05$], and Total Learning [$t(13) = -2.660, p < .05$] (see Figure 6).

-- Insert Figures 4, 5, and 6 about here --

4.4.4. ON PD patients vs Control subjects

Learning occurs in ON PD patients as in controls, as revealed by the 8 X 2 ANOVA with repeated measures, showing a block effect [$F(1, 13) = 18.068, P < .001$], with no group effect [$F(7, 91) = 1.900, p > .05$], nor group by block interaction [$F(7, 91) = .868, p > .05$]. Student t-test, comparing ON PD patients with control subjects at each block of trials showed no significant difference throughout the test [BL1: $t(26) = 1.058, p > .05$; BL2: $t(26) = 1.395, p > .05$; BL3: $t(26) = 1.424, p > .05$; BL4: $t(26) = .616, p > .05$; BL5: $t(26) = 1.435, p > .05$; BL6: $t(26) = .860, p > .05$; BL7: $t(26) = .699, p > .05$; BL8: $t(26) = .712, p > .05$]. No between group difference was seen, neither on Total Learning [$t(26) = .594, p > .05$], nor on Learning Consistency [$t(26) = -1.483, p > .05$].

4.4.5. OFF PD patients vs Control subjects

Result of the 8 X 2 ANOVA with repeated measures, comparing OFF PD patients with Controls, yielded significant block effect [$F(1, 13) = 7.775, P < .01$], group effect [$F(7, 91) = 15.320, P < .001$], and group by block interaction [$F(7, 91) = 4.599, P < .001$], suggesting that normal controls perform better than OFF PD patients. Student t-tests comparing OFF PD patients and control subjects, at each block of trials, showed no significant group difference over the first four blocks [BL1: $t(26) = .075, p > .05$; BL2: $t(26) = 1.255, p > .05$; BL3: $t(26) = 1.353, p > .05$; BL4: $t(26) = 1.028, p > .05$]. However, significant differences were observed on block 5 [$t(26) = 3.854, P < 0.001$], block 6 [$t = 3.412, P < .01$], block 7 [$t(26) = 4.113, P < .001$], and block 8 [$t(26) = 4.769, P < .001$]. Other Student-t test showed also that Total Learning [$t(26) = 2.108, P < .05$], and Learning Consistency [$t(26) = 3.844, P < .001$] were better in control subjects than in OFF PD patients.

4.4.6. Correlations analyses

There were statistically significant correlations between PD severity, as assessed with the Hoehn & Yahr rating scale, and Total Learning in the OFF [$r = -.797$, $p < 0.001$], but not in the ON [$r = -.126$, $p > .05$] condition. Such a relationship was also observed between the Hoehn & Yahr stage, and Learning Consistency in the OFF [$r = -.725$, $p < 0.01$], but not ON [$r = .231$, $p > .05$] condition.

4.5. Discussion

PD patients ON and OFF levodopa were assessed using a computerized mirror pointing task (CMPT), in order to better define the role of striatal dopamine in sensorimotor adaptation. Concordance between the external mirror inversion and the internal sensorimotor mapping was assessed using the IDA score, corresponding to movement direction angle before visual or proprioceptive feedback-based correction can occur. When compared with normal subjects, both ON and OFF PD patients of the present study showed IDA improvement from trial to trial, reflecting sensorimotor adaptation. However, the learning profile of OFF PD patients differed from the two other groups. While improvement of performance in OFF PD patients was similar to the two other groups during the first half of the testing session (first 20 trials), striking difference appeared in the second half, in that contrary to the two other groups, OFF PD patients no longer improved their performances from block five until block eight (last 20 trials).

Previous studies have already demonstrated that PD patients improve significantly less than control subjects in mirror inversion (Contreras-Vidal et al., 2003) or rotor pursuit (Sarazin et al., 2002; Soliveri et al., 1997) tasks. However, measures used in those studies were based on the subjects' ability to readjust their performances based on the on line control of the visual feedback. By using the IDA score and ON-OFF comparisons, our study is the first to show that dopamine dependent adaptation deficits in PD result from a difficulty in modifying the internal processes underlying sensorimotor mapping. Moreover, since the neuronal activity within the cortico-striatal networks is highly selective for the specific visuomotor mapping (Buch et al., 2006; Jaeger et al., 1995), we focused, in the present study,

on a specific pointing movement adapted to a specific mirror inversion context, remaining the same along the 40 repeated trials. This contrasts with previous studies (Contreras-Vidal et al., 2003) which used many directional movements that had to be adapted to a given mirror inversion. In such studies, difficulties in the sensorimotor remapping may be explained by the interference of the multiple movements to be learned.

Interference of movements refers to the difficulty in selecting the right movement for the right context. Such a process seems to involve the basal ganglia (Mink 1996), and more specifically the striatum (Kropotov & Etlinger, 1999), which would not generate movements *per se*, but rather act to inhibit competing motor mechanisms that would otherwise interfere with the desired movement. Simultaneously, inhibition is removed focally from the desired motor mechanisms to allow that movement to proceed. Inability to inhibit competing motor programs would therefore result in non adapted movements, abnormal postures, or involuntary muscle activity. In the present study, the persistent elevated IDA in OFF PD patient, even after multiple trials, may be interpreted as a difficulty in inhibiting old and well established motor programs or visuomotor networks, when the time comes to make new reaching movements in a transformed visual context. This interpretation is concordant with results obtained by others in PD patients (Contreras-Vidal et al., 2003; Krebs et al., 2001; Messier, et al., 2006), and in computational models of sensorimotor adaptation (Grosse-Wentrup et al., 2007), where the striatum is described, during learning, as an adaptive search element, guessing new sensorimotor transformations and reinforcing successful guesses while inhibiting unsuccessful ones.

Normal sensorimotor learning during the first half of the testing session, in our OFF PD patients like in our two other groups, should be emphasized. Such results suggest that the striatal dopamine depletion in PD may not have a major influence at this time point of the sensorimotor adaptation. Functional imaging revealed that this early (or fast) learning stage corresponds to the activation of a large cortical territory including the dorsolateral prefrontal and cingular cortices, the premotor and supplementary motor areas, and the parietal cortex (Clower et al., 1996; Inoue et al., 1997; Krakauer et al., 2004; Tracy et al., 2003). This pattern of cerebral activation is thought to reflect the explicit coping with the task requirements, and

was found to depend heavily on attention processes (Petersen et al., 1998). Moreover, this early learning stage is known to be facilitated by explicit learning of the sensorimotor task and its contingencies (Doyon et al., 1998). In the current study, PD patients, whether they were ON or OFF medication, were still able to explicitly describe and grossly resolve the problem of their non adapted movements to the distorted visual context (mirror inversion). This would explain their normal learning during the first half of the testing session. Subjects soon realized that there is a mirror inversion, and then consciously performed their movements in the opposite direction of what would be the natural direct vision trajectory. This would facilitate fast and large IDA improvements during this early learning stage.

The distinction between OFF PD patients and the two other groups appeared during the second part of the testing session, characterized by IDA improvements of lower magnitude than in the first part. This second stage of learning is sometime called the intermediate learning stage (a later or third learning stage has also been defined, corresponding to an improvement of performances following multiple days or weeks of delay (Karni et al., 1998; Ungerleider et al., 2002). The second learning stage corresponds to implicit fine tuning readjustments, and would reflect ongoing, perhaps structural, modifications of the sensorimotor neuronal network (Karni et al., 1998). Cortical activation is substantially reduced, while the striatum still remain highly activated during this second or intermediate learning stage (Floyer-Lea et al., 2005; Grafton et al., 1992). Explicit understanding of the task contingencies is not sufficient at that time to improve performances from trial to trial (Doyon et al., 1998). In our study, the second or intermediate learning stage was present in the ON but not in the OFF PD patients and this can be attributed to a dopamine related striatal disturbance. This view is indirectly supported also by the correlation analyses in our OFF PD patients. Relationships were observed between symptoms severity on the one hand, and poor total learning, as well as learning consistency on the other hand. Given that symptoms severity in PD is correlated with dopamine depletion in the striatum (Asenbaum et al., 1997; Riederer & Wuketich, 1976), it is possible that such depletion also explains the defect in visuospatial adaptation in our OFF PD patients.

Other studies have also shown that PD patients may exhibit reduced learning capacity during the second learning stage (Harrington et al. 1990; Doyon et al. 1997; Sarazin et al. 2002; Siegert et al., 2006), although the deficits were not clearly attributed to dopamine depletion. In patients with schizophrenia, the second stage of sensorimotor learning was also found to be affected depending on whether or not the antipsychotic medications affect dopamine transmission. In a mirror drawing task, sensorimotor adaptation was found to be affected during the second learning stage, in patients treated with haloperidol, but not with clozapine (Bedard et al., 1996; 2000; Scherer et al., 2004). This has been attributed to the higher D2 receptor affinity of the former over the latter antipsychotic. Paquet et al. (2004) has corroborated such an assumption by showing that the poor motor learning rate in haloperidol-treated patients correlated well with the level of striatal D2 receptor occupancy, as assessed with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) and 123I-Iodo-benzamide (123I-IBZM). Taken together, these results suggest a primary role for the striatal dopamine system in motor and sensorimotor learning abilities.

One may raise the question of the motor symptoms in PD, which may indirectly influence results of the present study. Variables such as spatial coordinate of arm displacement, tracing length, or time to reach the target would all have been sensitive to the motor disabilities associated with the disease. In this study however, sensorimotor adaptation measurement was determined from the IDA, and not from the movement parameters per se. In addition, results obtained here cannot be accounted for by any motor disabilities since no IDA differences were found between PD patients and controls during the pre-exposure trials as well as the first trial of the CMPT. We therefore believe that the foregoing results cannot be explained by PD motor disturbances, such as bradykinesia, rigidity or tremor.

In PD, cognitive deficits of planning, or working memory, may also explain some poor performances observed in sensorimotor tasks. A lack of cognitive flexibility has been largely described for instance in PD (Eslinger et al., 1994; Zgaljardic et al., 2003), and one may suggest that this deficit may account for the sensorimotor mapping rigidity observed in the present study. Such complex cognitive processes are unlikely to be involved in the CMPT however. The task only requires a linear displacement of the arm, in a mirror-inverted axis,

which stays the same for the whole learning session. On the other hand, it is possible that the sensorimotor mapping rigidity results from the same process as the one underlying cognitive rigidity.

Overall, the results obtained in this study indicate that PD patients may present sensorimotor adaptation deficiencies, and these in turn appear to be related to the characteristic dopamine depletion of this disease. The deficits observed in OFF PD patients were specific to the slower intermediate stage of learning, which is thought to require the striatum functional integrity. The tendency of OFF PD patients to keep large IDA values at the very beginning of their initial arm displacement, even after multiple trials, suggest a difficulty in internalizing new visuomotor mapping. As seen above, one explanation for this persistent large IDA would be that dopamine depletion in the striatum may disturb the selection of desired movements and inhibition of undesired ones.

4.6. Acknowledgement

The authors would like to thank Mr D. Richard, from DOCO Microsystems Inc. for his technical support. This study was supported by the “Fonds de la recherche en santé du Québec” (FRSQ), the Natural and Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), and the Canadian Institutes for Health Research (CIHR).

4.7. References

- Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Wober C, Muller C, Deecke L (1997) Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 38:1-6.
- Bedard MA, Scherer H, Delorimier J, Stip E, Lalonde P (1996) Differential effects of D2- and D4-blocking neuroleptics on the procedural learning of schizophrenic patients. *Can J Psychiatry* 41(7 Suppl 1):S21-4
- Bedard MA, Scherer H, Stip E, Cohen H, Rodriguez JP, Richer F (2000) Procedural learning in schizophrenia: further consideration on the deleterious effect of neuroleptics. *Brain Cogn.* 43(1-3):31-9
- Bhushan B, Dwivedi CB, Mishra R, Mandal MK (2000) Performance on a mirror-drawing task by non-right-handers. *J Gen Psychol* 127(3):271-7
- Boulet C, Lemay M, Bedard MA, Chouinard MJ, Chouinard S, Richer F (2005) Early Huntington's disease affects movements in transformed sensorimotor mappings. *Brain Cogn* 57(3):236-43
- Buch ER, Brasted PJ, Wise SP (2006) Comparison of population activity in the dorsal premotor cortex and putamen during the learning of arbitrary visuomotor mappings. *Exp Brain Res* 169(1):69-84
- Clower DM, Hoffman JM, Votaw JR, Faber TL, Woods RP, Alexander GE (1996) Role of posterior parietal cortex in the recalibration of visually guided reaching. *Nature* 383(6601):618-21
- Cohen MM (1973) Visual feedback, distribution of practice, and intermanual transfer of prism aftereffects. *Percept Mot Skills* 37(2):599-609
- Contreras-Vidal JL, Buch ER (2003) Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Exp Brain Res* 150(1):25-32
- Doyon J, Gaudreau D, Laforce R Jr, Castonguay M, Bedard PJ, Bedard F, Bouchard JP (1997) Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn* 34(2):218-45
- Doyon J, Laforce R Jr, Bouchard G, Gaudreau D, Roy J, Poirier M, Bedard PJ, Bedard F, Bouchard JP (1998) Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the

- automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. *Neuropsychologia* 36(7):625-41
- Doyon J. & Benali H (2005) Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol* 15(2):161-7
- Eslinger, P.J. & Grattan, L.M (1994). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia* 31(1):17-28
- Floyer-Lea A, Matthews PM (2005) Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J Neurophysiol* 94:512-8
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *Journal of psychiatric Research* 12(3):189-98
- Grafton ST, Maxxiota JC, Prestly S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME (1992) Functionnal anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 12:2542-8
- Grosse-Wentrup M, Contreras-Vidal JL (2007) The role of the striatum in adaptation learning: a computational model. *Biol Cybern* 96(4):377-88
- Haaland KY, Harrington DL, O'Brien S, Hermanowicz N (1997) Cognitive-motor learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 11(2):80-6
- Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA, Marder E (1990) Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol* 12(2):323-39
- Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism, onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5):427-42
- Inoue K, Kawashima R, Satoh K, Kinomura S, Goto R, Sugiura M, Ito M, Fukuda H (1997) Activity in the parietal area during visuomotor learning with optical rotation. *Neuroreport* 8(18):3979-83
- Jaeger D, Gilman S, Aldridge JW (1995) Neuronal activity in the striatum and pallidum of primates related to the execution of externally cued reaching movements. *Brain Res* 694(1-2):111-27
- Jeannerod M (1986) Models for the programming of goal-directed movements (or how to get things less complex). *Arch Int Physiol Biochem* 94(4):C63-76

- Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1998) The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(3):861-8
- Kennedy KM, Raz N (2005) Age, sex and regional brain volumes predict perceptual-motor skill acquisition. *Cortex* 41(4):560-9
- Khan MA, Franks IM, Elliott D, Lawrence GP, Chua R, Bernier PM, Hansen S, Weeks DJ (2006) Inferring online and offline processing of visual feedback in target-directed movements from kinematic data. *Neurosci Biobehav Rev* 30(8):1106-21
- Krakauer JW, Ghilardi MF, Mentis M, Barnes A, Veytsman M, Eidelberg D, Ghez C (2004) Differential cortical and subcortical activations in learning rotations and gains for reaching: a PET study. *J Neurophysiol* 91(2):924-33
- Krebs HI, Hogan N, Hening W, Adamovich SV, Poizner H (2001) Procedural motor learning in Parkinson's disease. *Brain Res* 141(4):425-37
- Kropotov JD, Etlinger SC (1999) Selection of actions in the basal ganglia-thalamocortical circuits: review and model. *Int J Psychophysiol* 31(3):197-217
- Martin TA, Norris SA, Greger BE, Thach WT (2002) Dynamic coordination of body parts during prism adaptation. *J Neurophysiol* 88(4):1685-94
- Messier J, Adamovich S, Jack D, Hening W, Sage J, Poizner H (2007) Visuomotor learning in immersive 3D virtual reality in Parkinson's disease and in aging. *Exp Brain Res* 179(3):457-74
- Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50(4):381-425
- Nakajima Y (1988) Effects of up-down visual inversion on motor skills. *Percept Mot Skills* 67(2):419-22
- Paquet F, Soucy JP, Stip E, Levesque M, Elie A, Bedard MA (2004) Comparison between olanzapine and haloperidol on procedural learning and the relationship with striatal D2 receptor occupancy in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16(1):47-56
- Petersen SE, van Mier H, Fiez JA, Raichle ME (1998) The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(3):853-60
- Richer F, Chouinard MJ, Rouleau I (1999) Frontal lesions impair the attentional control of movements during motor learning. *Neuropsychologia* 37(12):1427-35

- Riederer P, Wuketich S (1976) Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *J Neural Transm.*;38:277-301.
- Sarazin M, Deweer B, Merkl A, Von Poser N, Pillon B, Dubois B (2002) Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17(2):265-73
- Scherer H, Bedard MA, Stip E, Paquet F, Richer F, Beriault M, Rodriguez JP, Motard JP (2004) Procedural learning in schizophrenia can reflect the pharmacologic properties of the antipsychotic treatments. *Cogn Behav Neurol* 17(1):32-40
- Seidler RD, Noll DC, Chintalapati P (2006) Bilateral basal ganglia activation associated with sensorimotor adaptation. *Exp Brain Res* 175(3):544-55.
- Siebert RJ, Taylor KD, Weatherall M, Abernethy DA. (2006) Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology* 20 : 490-5.
- Soliveri P, Brown RG, Jahanshahi M, Caraceni T, Marsden CD (1997) Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease. *Brain* 120 (Pt 8):1325-37.
- Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE, Adler CH (2002) Adaptation of handwriting size under distorted visual feedback in patients with Parkinson's disease and elderly and young controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(3):315-24.
- Tracy J, Flanders A, Madi S, Laskas J, Stoddard E, Pyrros A, Natale P, DelVecchio N (2003) Regional brain activation associated with different performance patterns during learning of a complex motor skill. *Cereb Cortex* 13(9):904-10.
- Ungerleider LG, Doyon J, Karni A (2002) Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Memory* 78:553-64.
- Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi JC, Mattis P. (2003) A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognit Behav Neurol* 16(4):193-210.

Table 4.1. Comparisons between the two groups of subjects

<i>Sample Sociodemographic and Clinical Features</i>				
	PD	Control	T	P
Age (years)	70.93 (4.14)	68.50 (3.28)	1.72	ns
Gender (F/M)	8/6	7/7	0.14	ns
Disease duration (years)	9.4 (5.2)			
MMSE (total score)	28.93 (0.73)	29.43 (0.76)	-1.78*	ns
Hoehn & Yahr Scale	2.07 (0.62)	-	-	-

* PD: Parkinson's Disease; MMSE: Mini Mental Status Examination (Folstein et al., 1975);
ns: Not Significant

Figure 4.1. Experimental conditions

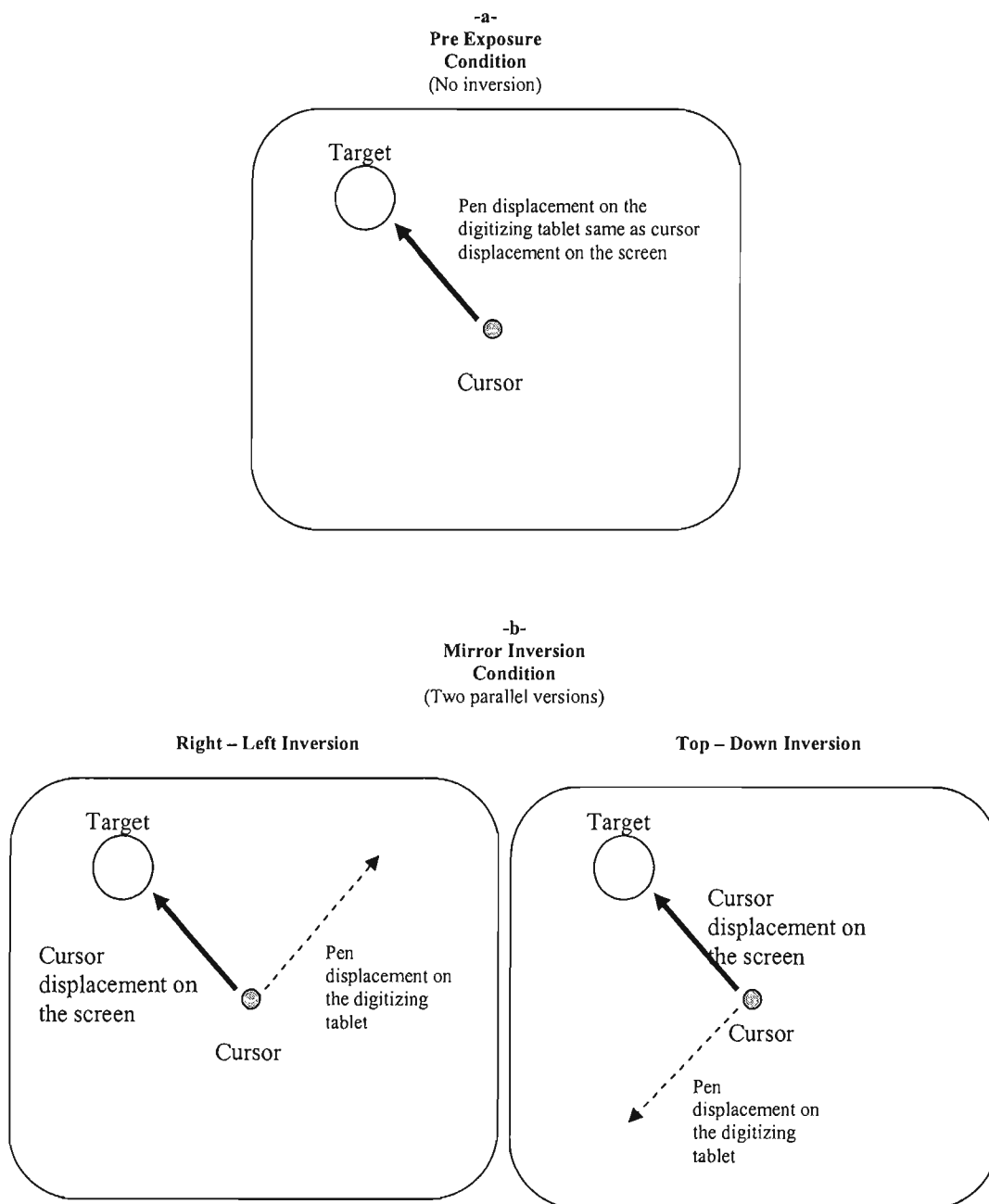


Figure 4.2. Initial Direction Angle (IDA) in a Right – Left inversion trial

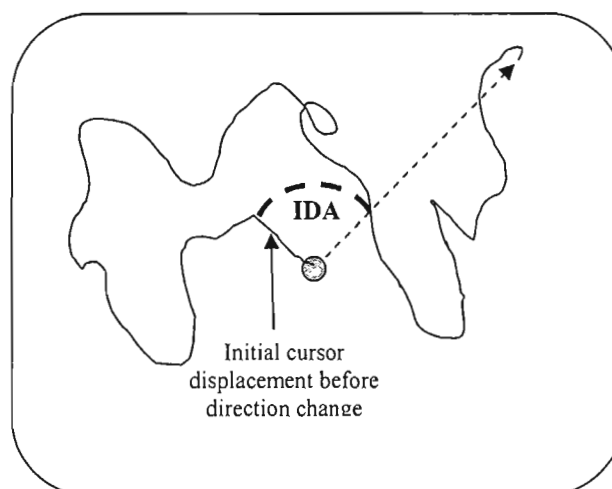


Figure 4.3. Performance of the whole sample in the two versions of the CMPT. Each point represents a median of five consecutive trials. Medians were logarithmically transformed. There is no significant difference between the two versions.

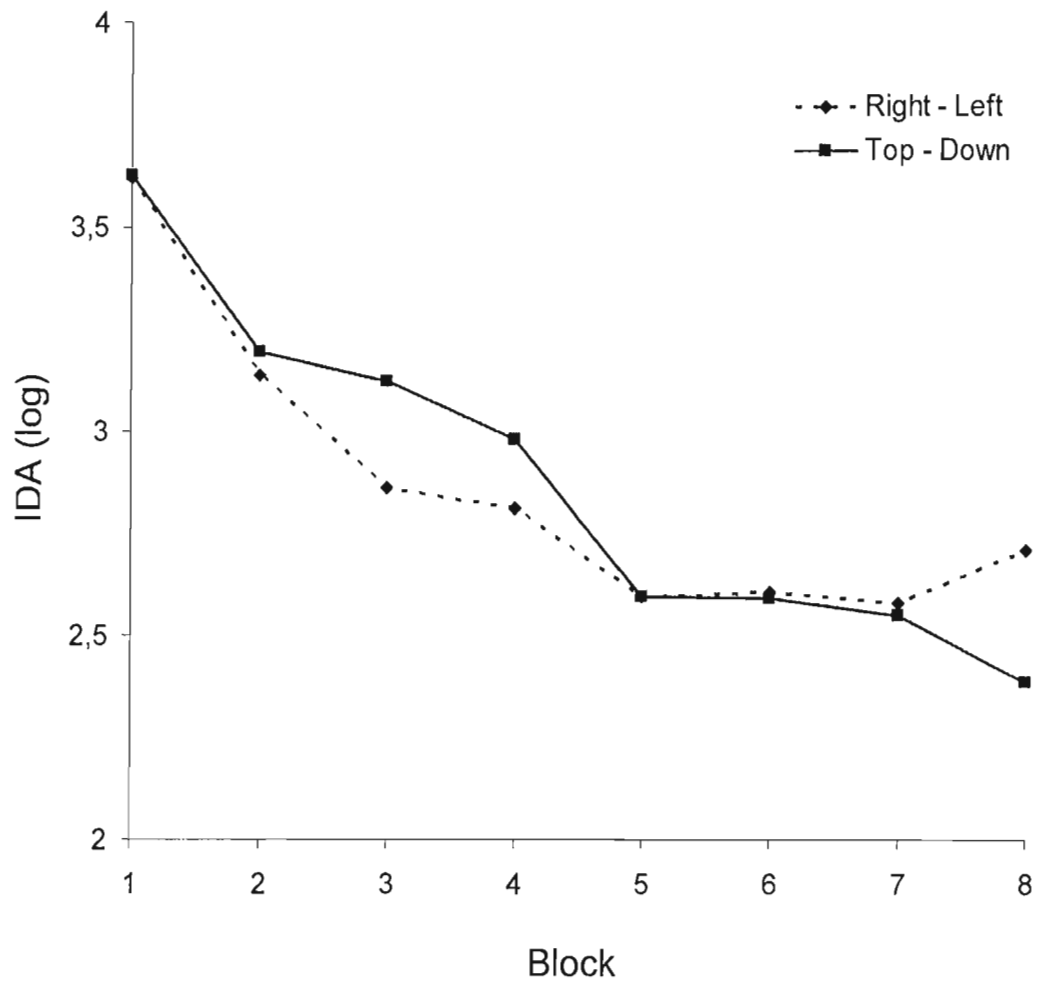


Figure 4.4. Examples of individual trajectories in the first and last trial of the CMPT (Right-Left inversion)

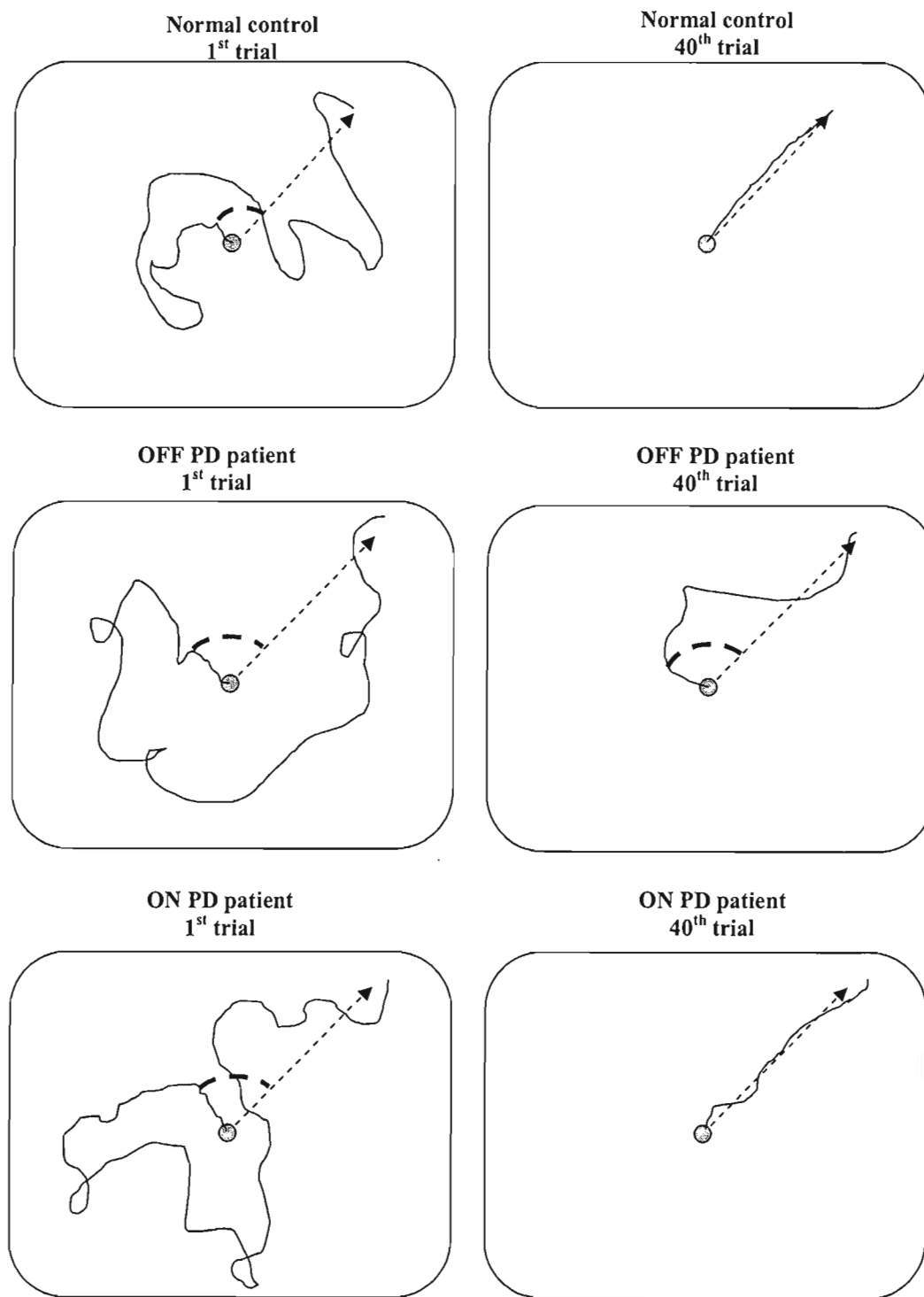


Figure 4.5. Performances in each block of trials: Each point represents a median of five consecutive trials. Values were logarithmically transformed to obtain normal distribution. OFF PD patients were significantly different from the two other groups.

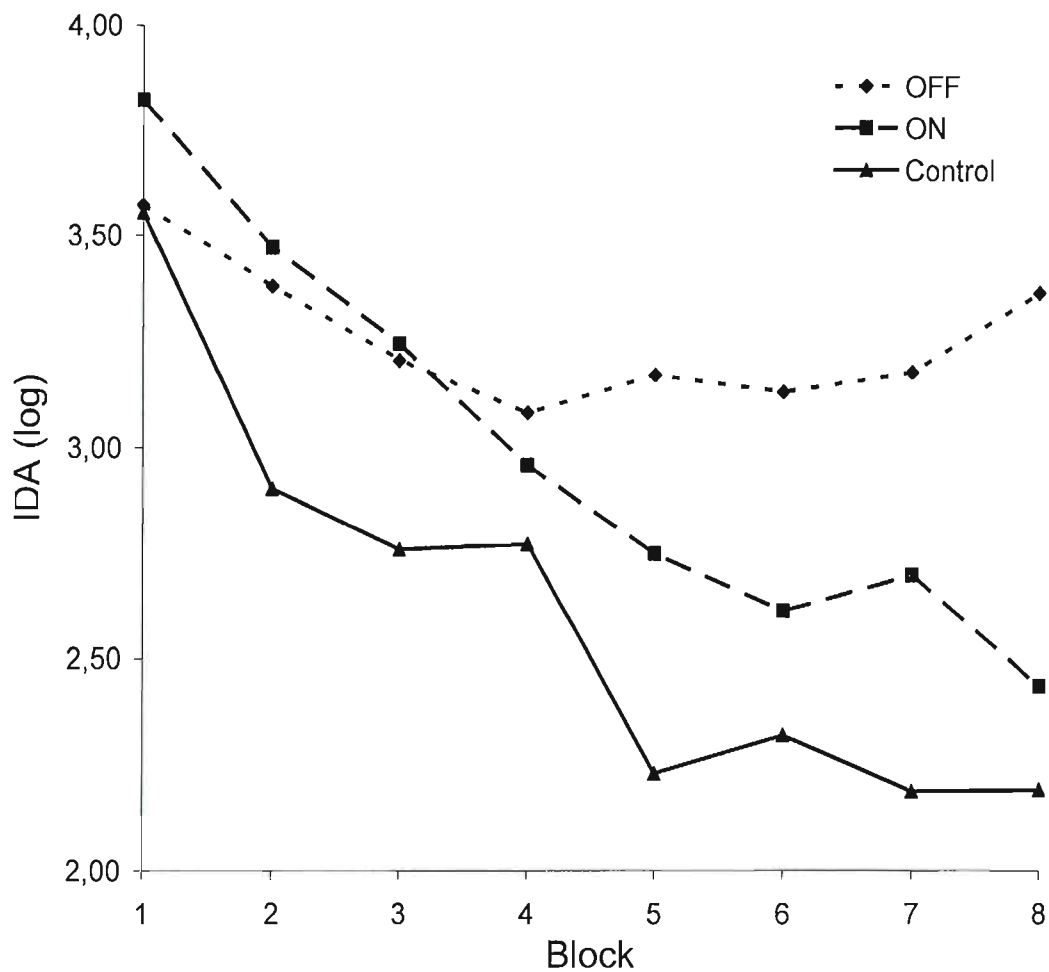
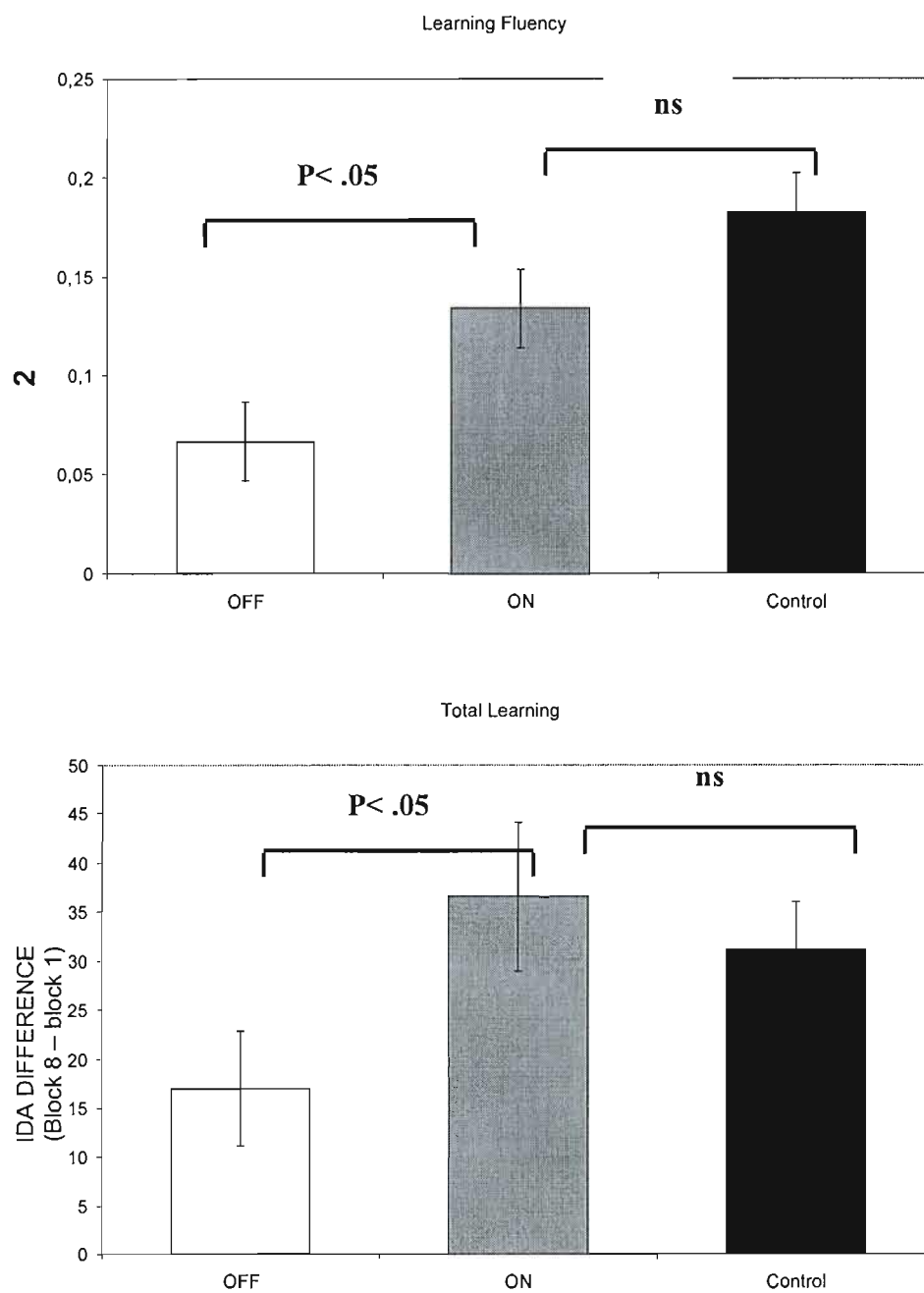


Figure 4.6. Groups performance on the CMPT



CHAPITRE V

Discussion

5.1. Comparaison de l'effet de l'olanzapine et de l'halopéridol sur les capacités d'apprentissage moteur de patients schizophrènes et sur la saturation des récepteurs D₂ du striatum

La première étude de cette thèse a permis d'évaluer la relation entre le type de traitement neuroleptique, le degré de saturation des récepteurs dopaminergiques D₂ et les capacités d'apprentissage moteur. Pour ce faire, la performance de patients schizophrènes chroniques a été évaluée à l'aide d'une tâche de poursuite visuomotrice. Les résultats obtenus montrent que les schizophrènes peuvent présenter ou non des déficits d'apprentissage moteur selon le type de traitement pharmacologique utilisé. Des différences significatives sont obtenues lorsque les résultats des patients traités avec de l'halopéridol sont comparés à ceux des sujets contrôles. La performance des sujets du groupe halopéridol est déficitaire tant sur le plan qualitatif qu'au point de vue quantitatif. Ces résultats confirment la première hypothèse de cette thèse. Les déficits observés chez ces patients s'expriment par une faible amélioration de l'apprentissage total et des performances moyennes au point de vue quantitatif et par une variation prolongée des performances (exprimée par un faible coefficient de détermination) sur le plan qualitatif. Chez les patients traités avec de l'olanzapine, il n'existe pas de différence d'apprentissage ou de performance par rapport aux sujets contrôles. Ces résultats confirment la seconde hypothèse.

Chez les patients traités avec de l'halopéridol, des corrélations significatives sont obtenues entre les taux d'occupation des récepteurs striaux D₂ et les paramètres quantitatifs (apprentissage total et performance moyenne) de l'apprentissage. Ceci confirme partiellement la troisième hypothèse de recherche. Comme le coefficient de détermination n'est pas corrélé avec les taux d'occupation des récepteurs D₂, il est impossible de conclure à une relation significative entre les paramètres qualitatifs de l'apprentissage moteur et une éventuelle dysfonction dopaminergique striatale.

Les corrélations obtenues entre le niveau de saturation des récepteurs D₂ et les paramètres quantitatifs de l'apprentissage confirment les résultats obtenus dans le cadre d'études réalisées antérieurement (Doyon et al., 1998; Kumari et al., 1997; Soliveri et al.,

1997) et appuient l'idée d'un rôle prépondérant du striatum dans l'apprentissage de mouvements. Toutefois, ces corrélations permettent d'approfondir les connaissances actuelles en précisant l'implication des systèmes dopaminergiques du striatum au cours de l'apprentissage moteur. Soulignons que cette relation ne s'applique qu'aux paramètres quantitatifs de l'apprentissage et non aux paramètres qualitatifs. Il est donc probable que des mécanismes différents soient liés aux paramètres quantitatifs et qualitatifs des déficits observés suite à l'administration chronique d'antipsychotiques à forte affinité D_2 .

Il importe de souligner que la mesure de base à partir de laquelle l'apprentissage moteur est apprécié dans le cadre de cette étude demeure une approximation globale des performances motrices. En effet, l'erreur des carrés moyens (RMSE) est un résultat global permettant d'évaluer la distance moyenne entre le curseur et la cible au cours d'un essai. Le peu de spécificité de cette variable réduit grandement la variance entre les essais bien réussis et ceux qui le sont moins bien. La faible sensibilité de cette variable est peu susceptible d'affecter la comparaison de variables quantitatives comme l'apprentissage total, laquelle est basée sur l'écart important qui sépare les premiers et les derniers essais à la tâche. En revanche, un manque de sensibilité risque fort d'affecter la précision d'une variable qualitative comme le coefficient de détermination et ainsi réduire les possibilités d'observer une corrélation significative avec les résultats obtenus en TEMP. Une telle explication rendrait compte de l'absence de corrélation entre les taux d'occupation des récepteurs D_2 et les déficits qualitatifs d'apprentissage observés chez les patients traités avec halopéridol.

Malgré la faible sensibilité de l'erreur des carrés moyens lorsque vient le temps de définir une variable quantitative comme le coefficient de détermination, nous croyons qu'il s'agit bel et bien ici d'une variable qualitative. Un faible coefficient de détermination est la marque d'un apprentissage imprévisible et anarchique. Les nombreuses fluctuations de performance remarquées chez les patients traités avec halopéridol font en sorte qu'il est extrêmement difficile, voire impossible, de prévoir les performances futures en se basant sur les réalisations antérieures. De telles fluctuations des performances avaient déjà été obtenues auparavant chez des sujets schizophrènes traités par halopéridol (Bédard et al., 1996; 2000), mais les variables utilisées à ce moment ne permettaient pas de les décrire précisément. C'est

Schérer et ses collaborateurs (2004) qui ont proposé l'utilisation du coefficient de détermination pour évaluer qualitativement les fluctuations motrices. Ces auteurs suggèrent que les fluctuations motrices caractéristiques de la performance des schizophrènes traités avec halopéridol sont reliées à une dysfonction striatale. Leur hypothèse considère que la forte affinité de l'halopéridol pour les récepteurs D_2 , qui sont en grande densité dans le striatum (Blin, 1999; Klemm, Grunwald, Kasper, Menzel, Broich, Danos et al., 1996), pourrait être sous-jacente à ces fluctuations de la performance motrice en cours d'apprentissage. Toutefois, les résultats obtenus dans le cadre de cette étude ne permettent pas d'appuyer cette hypothèse. Bien que les patients traités avec de l'halopéridol présentent de nombreuses fluctuations de performance, il n'y a pas de corrélation entre ce déficit et le degré de saturation des récepteurs D_2 dans le striatum. L'absence de corrélation entre ces variables n'exclut cependant pas la possibilité d'une implication dopaminergique. Il est possible que la relation unissant ces variables ne soit pas linéaire ou encore que les fluctuations des performance apparaissant seulement lorsqu'un certain seuil de saturation des récepteurs D_2 est atteint, produisant alors un effet plafond qui ne permettrait pas d'observer de corrélation avec les taux de saturation des récepteurs D_2 .

Il importe de considérer le nombre relativement peu élevé de participants à cette étude. En ce sens, de plus amples études demeurent nécessaires afin de caractériser l'importance des récepteurs D_2 du striatum dans l'apprentissage moteur. Une étude effectuée récemment dans notre laboratoire a permis d'étudier l'effet du raclopride, un antagoniste à très haute affinité pour les récepteurs D_2 , sur l'apprentissage de mouvements chez le primate *cebus apella* (Levesque, Bedard, Courtemanche, Tremblay, Scherzer & Blanchet, 2007). Les résultats obtenus montrent que l'apprentissage de nouvelles séquences motrices est significativement affecté par l'administration de raclopride. Les déficits observés se caractérisent par la présence de nombreuses fluctuations. Ces fluctuations empêchent les singes d'atteindre un niveau de performance stable et semblent en relation avec l'effet antagoniste dopaminergique. Plus récemment, notre groupe a également montré que l'administration préalable de sumanirole, un agoniste spécifique des récepteurs D_2 , permet de prévenir cet effet délétère du raclopride sur les fluctuations des performances au cours de l'apprentissage moteur (Gilbert-Tremblay et al., sous presse). Il semble donc y avoir, chez

l'humain comme chez l'animal, une relation entre l'intégrité fonctionnelle des récepteurs D₂ du striatum et les processus d'apprentissage de mouvements. Une atteinte de cette intégrité serait associée à des fluctuations anormales des performances au cours de l'apprentissage, surtout en fin d'apprentissage, au moment où les performances devraient être stabilisées.

Un des résultats les plus surprenants de cette étude est l'absence de différence significative en ce qui concerne les taux d'occupation des récepteurs D₂ du striatum chez les sujets traités avec de l'halopéridol et de l'olanzapine. Puisque les premiers, mais non les seconds, montrent des déficits d'apprentissage moteur et que ces déficits sont corrélés au taux d'occupation D₂ du striatum, on devrait s'attendre à une différence intergroupe sur le taux d'occupation D₂. L'explication réside peut-être dans les modes d'actions de ces deux antipsychotiques. Il est en effet possible que l'olanzapine possède un effet protecteur de son activité D₂ grâce à sa forte activité anticholinergique (Michal et al., 1999), laquelle n'est pas présente chez l'halopéridol. L'impact positif des substances anticholinergiques sur les dysfonctions striatales induites par les antipsychotiques est bien connu. Cette action est d'ailleurs à la base de l'administration de substances anticholinergiques en psychiatrie pour réduire les symptômes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques. Toutefois, l'explication anticholinergique de l'olanzapine ne suffit pas à elle seule pour rendre compte de l'absence de déficit d'apprentissage en dépit d'un taux d'occupation D₂ comparable à celui induit par l'halopéridol. De fait, dans cette étude, les patients traités par halopéridol prenaient également des substances anticholinergiques.

Il est connu que l'olanzapine possède un profil pharmacologique différent de celui de l'halopéridol. L'olanzapine est un neuroleptique atypique qui possède une plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂ (Kapur et al., 1998). Les substances qui montrent ainsi une plus grande affinité pour les récepteurs 5-HT₂ que pour les récepteurs D₂ sont moins fortement associées à l'induction de symptômes extrapyramidaux (Farde et al., 1992). Les raisons de cet effet protecteur ne sont pas pleinement connues, mais certaines évidences suggèrent qu'elles impliqueraient les systèmes sérotoninergiques raphostriataux. En effet, certains neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé projettent sur les boutons terminaux des neurones

dopaminergiques nigrostriataux. Dans des conditions physiologiques normales, la libération de sérotonine a pour effet d'inhiber l'activité à la terminaison dopaminergique (Kapur et al., 1995; Kapur et al., 1998; Nyberg et al., 1993). Le fait de bloquer les récepteurs 5-HT₂ de la terminaison nerveuse du neurone dopaminergique aurait donc pour effet d'empêcher cette activité inhibitrice. Ceci aurait alors comme conséquence ultime de favoriser une plus grande activité dopaminergique dans le striatum en dépit d'un blocage des récepteurs D₂.

En plus de ses effets anticholinergique et antagoniste sur les récepteurs D₂ et 5-HT₂, l'olanzapine possède aussi un effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1a} (Seeger et al., 1995). Ces autorécepteurs sérotoninergiques sont inhibiteurs et sont retrouvés en grande quantité sur les corps cellulaires des noyaux du raphé. En se liant aux autorécepteurs, l'olanzapine inhibe l'activité des neurones sérotoninergiques menant ainsi à une augmentation des niveaux de dopamine striataux. Cette action est donc susceptible de compenser pour l'antagonisme des récepteurs D₂.

Finalement, il est possible de considérer la position selon laquelle les neuroleptiques classiques et atypiques présentent des différences en ce qui concerne la vitesse de dissociation des récepteurs D₂. Des données concernant l'affinité des antipsychotiques classiques et atypiques pour les récepteurs D₂ suggèrent des différences importantes en ce qui concerne la vitesse à laquelle les molécules se dissocient des récepteurs D₂. Les neuroleptiques atypiques se dissocient plus rapidement des récepteurs D₂, ce qui assure un accès plus important aux récepteurs pour la dopamine lors des pics de transmission (Kapur & Seeman, 2001).

En conclusion, les résultats obtenus dans le cadre de cette première étude confirment l'importance du profil pharmacologique des neuroleptiques en ce qui concerne l'apprentissage moteur des patients schizophrènes. L'halopéridol, un neuroleptique classique, influence négativement les capacités d'apprentissage moteur, alors que l'olanzapine ne les affecte pas. Les effets délétères de l'halopéridol se caractérisent à la fois qualitativement et quantitativement. Ces déficits semblent conséquents à l'action bloquante de cette substance sur les récepteurs D₂ du striatum. Toutefois, les patients traités avec de l'olanzapine ne

présentent pas de déficits d'apprentissage moteur malgré un niveau de saturation des récepteurs D_2 comparable à celui des sujets traités avec de l'halopéridol. Cette situation semble imputable aux propriétés pharmacologiques atypiques de cette substance.

5.2. Adaptation sensorimotrice dans la maladie de Parkinson

La deuxième étude de cette thèse a permis d'étudier le rôle de la dopamine striatale dans le processus de l'adaptation sensorimotrice. De façon plus spécifique, les effets d'une déplétion dopaminergique nigrostriatale, comme celle retrouvée dans la maladie de Parkinson, sur l'apprentissage visuomoteur ont été évalués. Pour se faire, une tâche de pointage en miroir a été utilisée. Dans cette étude, l'utilisation d'un schéma expérimental test-retest chez des patients évalués avec et sans leur traitement dopaminergique représente une force novatrice. Il en est de même en ce qui a trait à la tâche utilisée, laquelle demande d'effectuer un mouvement invariable dans un contexte visuospatial d'inversion en miroir. Ceci contraste nettement avec les études antérieures sur l'apprentissage moteur. Dans ces dernières, les sujets doivent s'adapter à une inversion miroir en effectuant différents mouvements dans diverses directions. Il faut noter également l'originalité de la variable dépendante qui a été utilisée. Comme il n'est nullement influencé par des rétroactions visuelles ou proprioceptives au cours de l'exécution du mouvement, l'écart d'angle de départ (IDA) constitue une mesure fiable de la représentation visuomotrice interne.

Les résultats de cette étude confirment chacune des trois dernières hypothèses. Ainsi, les patients montrent des résultats comparables aux sujets sains lorsqu'ils sont traités avec de la lévodopa. Ces mêmes sujets montrent des difficultés d'adaptation sensorimotrice lorsqu'ils sont privés de leur médication. Ces résultats confirment la quatrième hypothèse. Les difficultés d'apprentissage moteur observées chez les patients privés de leur médication habituelle s'expriment par une tendance à effectuer les mouvements dans la forme connue (vision directe) plutôt que dans la forme adaptée (vision miroir). Il s'agit donc d'une résistance à l'adaptation, c'est-à-dire une tendance à prioriser les mouvements dans leur forme connue ou stéréotypée. Ces résultats confirment la cinquième hypothèse. Enfin, tout comme le spécifiait la sixième hypothèse, les déficits observés chez les patients

parkinsoniens privés de leur traitement habituel sont quantitativement (faible apprentissage total) et qualitativement (fluctuations) similaires à ceux observés dans la première étude chez les sujets traités avec de l'halopéridol.

Durant la première moitié des essais, les parkinsoniens apprennent de façon comparable aux sujets contrôles, qu'ils soient ou non sous traitement pharmacologique. Durant cette première phase d'apprentissage, les sujets prennent connaissance des paramètres de la tâche et s'adaptent à l'inversion en miroir. Cette prise de conscience explicite de la nature de la tâche s'accompagne d'une amélioration rapide de la performance. Les sujets amorcent délibérément le déplacement selon un angle qui se rapproche de plus en plus de l'angle de déplacement idéal. Le fait que les parkinsoniens s'améliorent de façon équivalente aux sujets contrôles suggère une implication minimale du striatum et de la dopamine striatale dans cette phase rapide d'apprentissage. Des études en imagerie fonctionnelle rapportent que certaines régions frontales comme le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex prémoteur, l'aire motrice supplémentaire et le cortex cingulaire sont activées fortement dès les premiers moments de l'apprentissage moteur (Clower et al., 1996; Inoue et al., 1997; Krakauer et al., 2004; Petersen et al., 1998; Seidler et al., 2006; Tracy et al., 2003). On présume que cette activation cérébrale reflète l'adaptation à la tâche et implique une prise de conscience explicite de ses paramètres (Doyon et al., 1998). Certains auteurs suggèrent que la phase rapide d'apprentissage moteur est tributaire de certains processus attentionnels (Petersen et al., 1998). Cette hypothèse cadre bien avec le rôle présumé des régions préfrontales dans la sélection des mouvements et les processus attentionnels (Deiber et al., 1997; Jueptner et al., 1997; Petersen et al. 1998). En revanche, elle remet en question l'idée d'un hypofonctionnement frontal dans la MP (Brown & Marsden, 1990; Owen, Doyon, Dagher, Sadikot, & Evans, 1998; Taylor, Saint-Cyr, & Lang, 1986). Il est possible que cette hypofrontalité s'observe seulement pour les tâches plus exigeantes sur le plan cognitif. D'un autre côté, des études récentes en imagerie cérébrale montrent une activation frontale normale en dépit d'un hypofonctionnement striatal chez les patients atteints de la MP (Dagher, Owen, Boecker, & Brooks, 2001). Ces résultats cadrent mieux avec les données obtenus dans cette seconde étude.

Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude impliquent des différences d'apprentissage moteur significatives à partir du cinquième bloc d'essais. Ceci cadre bien avec d'autres études réalisées dans la MP qui suggèrent une réduction des capacités d'apprentissage durant la seconde phase de l'apprentissage moteur (Doyon et al., 1997; Harrington et al., 1990; Sarazin et al., 2002). Ces études impliquent le striatum, mais ne relient pas spécifiquement ce déficit à la dopamine. Les données obtenues ici montrent que durant la seconde phase de l'apprentissage, les sujets contrôles et les parkinsoniens sous traitement pharmacologique améliorent de façon similaire leurs performances et se rapprochent progressivement de l'angle de déplacement idéal. Au cours de cette phase intermédiaire d'apprentissage, les améliorations sont de plus faible amplitude que durant la phase initiale. Chez les patients sevrés de leur traitement pharmacologique, des déficits apparaissent spécifiquement au cours de cette seconde phase d'apprentissage. Ces résultats suggèrent un rôle important de la dopamine striatale durant cette phase d'apprentissage.

Malgré le fait que le striatum soit reconnu comme une structure d'importance pour l'apprentissage moteur, son rôle spécifique est encore mal défini. Des études en imagerie montrent que le striatum est activé tout au long du processus d'apprentissage moteur (Floyer-Lea & Matthews, 2005; Grafton et al., 1992; Jenkins et al., 1994; Jueptner et al., 1997; Lafleur et al., 2002; Seidler et al., 2006; Seitz, Roland, Bohm, Greitz, & Stone-Elander, 1990; Shadmahr and Holcomb, 1997; Toni & Passingham, 1999; Tracy et al., 2001). Certains chercheurs proposent que le striatum est une structure d'importance en ce qui concerne l'initiation des programmes internes de mouvements. Ce processus implique notamment la sélection des programmes moteurs qui sont les mieux adaptés aux contingences environnementales, de même que l'inhibition des programmes moteurs non adaptés (Brooks, 2000; Jueptner & Weller, 1998; Nicola, Woodward Hopf, & Hjelmstad, 2004). La modification des réseaux neuronaux sensorimoteurs pourrait également être une activité importante de ce processus d'adaptation (Karni et al., 1998). Les déficits observés chez les parkinsoniens lorsqu'ils sont privés de lévodopa semblent appuyer cette hypothèse. Malgré une bonne capacité générale d'adaptation à la tâche en début d'apprentissage, ces sujets semblent incapables de raffiner leurs comportements moteurs dans la seconde moitié de l'apprentissage et de rapprocher leur déplacement initial de l'angle optimal. Ceci peut être

attribué à la dysfonction dopaminergique du striatum. Selon certains auteurs, le striatum aurait pour rôle la liaison et le regroupement des composantes sensorimotrices d'une situation spécifique et la production d'une représentation neuronale succincte qui sera activée dans un contexte spécifique (Graybiel, 1998; Jog et al., 1999). Ainsi, les modifications neuronales qui surviennent dans le striatum durant l'apprentissage moteur pourraient être la marque de l'élaboration d'une habileté motrice propre aux caractéristiques sensorielles de la tâche à réaliser. Ce processus permettrait la formation de séquences automatisées pouvant être déclenchées rapidement lors de la présentation d'un stimulus. Il semble que ce processus soit tributaire du bon fonctionnement dopaminergique striatal.

Chez l'animal, la destruction des cellules dopaminergiques du striatum (à l'aide de MPTP ou 6-OHDA) affecte négativement la performance à une multitude de tâches d'apprentissage moteur (Matsumoto et al., 1999; Ogura, Ogata, Akita, Jitsuki, Akiba, Noda, et al., 2005). Chez le primate, une injection de MPTP induit un déficit lors de l'apprentissage d'une tâche séquentielle de pression de boutons (Matsumoto et al., 1999). Les déficits observés sont spécifiques au bras controlatéral à la lésion. Suite à la lésion, le primate demeure toutefois capable d'exécuter les séquences apprises avant la chirurgie, ce qui renforce l'idée selon laquelle le striatum et la dopamine striatale sont particulièrement importants pour le développement de nouveaux programmes moteurs. D'autres évidences animales suggèrent une implication des neurones dopaminergiques du striatum dans la reconnaissance de stimuli prédisant l'attribution d'une récompense. Selon Lauwereyns et son groupe (2002), les neurones du striatum sont impliqués dans la sélection des comportements favorisant la réponse motrice qui maximise les chances d'obtenir une récompense. Chez le primate, la réponse de ces cellules se modifie au cours d'un conditionnement classique (Mireniewicz & Schultz, 1994). Lors des premiers essais, les neurones dopaminergiques déchargent particulièrement lors de l'attribution de la récompense. À force d'exposition, l'activité de ces neurones se modifie de sorte que l'activité neuronale associée à la présentation de la récompense est en constante diminution et celle associée à la présentation du stimulus conditionnel est en constante augmentation (Schultz, Apicella, & Ljungberg, 1993). Selon certaines hypothèses, ce mécanisme pourrait être à même de favoriser progressivement certaines afférences qui sont adaptées à la tâche ou mènent à l'obtention

d'une récompense, et d'inhiber celles qui sont inadaptées à la situation (Bar-Gad, Morris, & Bergman, 2003; Hikosaka, Takikawa, & Kawagoe, 2000; Mink, 1996; Nambu, 2004; Redgrave, Prescott, & Gurney, 1999). Il est également proposé que la dopamine pourrait permettre l'induction d'une plasticité striatale par des processus de potentialisation à long terme (PLT) (Centonze, Gubellini, Picconi, Calabresi, Giacomini, & Bernardi, 1999; Centonze, Gubellini, Pisani, Bernardi, & Calabresi, 2003). Les données obtenues dans le cadre de la seconde étude de cette thèse cadrent bien avec cette hypothèse. Les déficits observés chez les patients non traités à la lévodopa pourraient être attribuables à une incapacité de modification du patron de décharge des neurones dopaminergiques du striatum en vue de favoriser les connexions qui sont les mieux adaptées à la situation visuospatiale en miroir.

Une autre hypothèse pouvant expliquer les résultats obtenus est que les déficits d'apprentissage visuomoteur chez les parkinsoniens sans traitement sont conséquents à des déficits attentionnels. De tels déficits ont été largement documentés chez les parkinsoniens et certains auteurs suggèrent que ces troubles peuvent être conséquents à un faible niveau d'activité dopaminergique (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2001; Cronin-Golomb, Corkin, & Growdon, 1994; Gotham, Brown, & Marsden, 1988; Lewis, Slabosz, Robbins, Barker, & Owen, 2005; Marié, Barré, Dupuy, Viader, Defer, & Baron, 1999). Cette hypothèse est peu probable lorsqu'on considère la nature spécifique des déficits des patients de cette étude. En effet, les déficits d'apprentissage visuomoteur ne surviennent qu'en deuxième partie d'apprentissage et non durant la première moitié de l'évaluation. Si ces patients avaient démontré une diminution marquée de l'attention, il est fort probable que leur performance aurait été affectée d'emblée dès les premiers essais, c'est-à-dire à un moment où l'attention est le plus sollicitée.

En conclusion, les résultats obtenus dans cette seconde étude suggèrent une implication de la dopamine striatale dans l'adaptation sensorimotrice. Les déficits observés chez les parkinsoniens privés de leur médication de lévodopa sont cependant spécifiques à la deuxième phase d'apprentissage. L'incapacité de ces sujets à améliorer graduellement l'angle initial de déplacement suggère une difficulté d'internalisation des paramètres visuomoteurs

ou d'adaptation des programmes moteurs liés aux paramètres visuosensoriels. Selon ce qu'on sait du rôle fonctionnel du striatum, ce problème pourrait être secondaire à une difficulté à sélectionner les programmes appropriés ou à inhiber ceux qui ne le sont pas.

RÉFÉRENCES

- Agid, Y., Cervera, P., Hirsch, E., Javoy-Agid, F., Lehericy, S., Raisman, R., & Ruberg, M. (1989). Biochemistry of Parkinson's disease 28 years later: a critical review. *Mov Disord*, 4 Suppl 1, S126-144.
- Agostino, R., Sanes, J.N., & Hallett, M. (1996). Motor skill learning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 139(2), 218-226.
- Ahlskog, J.E. (1995) Diagnostic steps for suspected Parkinson's disease. *Contemp Intern Med*, 7(1):22-30.
- Albin, R.L., Young, A.B., & Penney, J.B. (1989) The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 12(10), 366-75.
- Alexander, G.E. (1994). Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in control of movements. *J Clin Neurophysiol*, 11(4), 420-431.
- Alexander, G.E., & Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, 13(7), 266-271.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., & DeLong, M.R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.*, 85, 119-146.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., & Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-381.
- Asenbaum, S., Brucke, T., Pirker, W., Podreka, I., Angelberger, P., Wenger, S., et al. (1997) Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med*, 38(1), 1-6.
- Bachevalier, J., & Mishkin, M. (1984). An early and a late developing system for learning and retention in infant monkeys. *Behav Neurosci*, 98(5), 770-778.
- Bar-Gad, I., Morris, G., & Bergman, H. (2003) Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Prog Neurobiol*, 71(6), 439-473.
- Barnes, T.R. (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, 154, 672-676.
- Bédard, M.A., Schérer, H., Delorimier, J., Stip, E., & Lalonde, P. (1996). Differential effect of D₂ and D₄-blocking neuroleptics on the procedural learning of schizophrenic patients. *Canadian Journal of Psychiatry*, 41(Supp. 1), 21S-24S.

- Bédard, M.A., Schérer, H., Stip, E., Cohen, H., & Rodriguez, J.P. (2000). Procedural learning in schizophrenia: Further consideration on the deleterious effect of neuroleptics. *Brain & Cognition*, 43, 31-39.
- Bhushan, B., Dwivedi, C.B., Mishra, R., & Mandal, M.K. (2000). Performance on a mirror-drawing task by non-right-handers. *J Gen Psychol*, 127(3), 271-277.
- Blin, O (1999). A comparative review of new antipsychotics. *Canadian Journal of Psychiatry*, 44, 235-244.
- Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.A., & Bevan, M.D. (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat.* May, 196, 527-42.
- Bondi, M.W., & Kaszniak, A.W. (1991). Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 13(2), 339-358.
- Boulet, C., Lemay, M., Bedard, M.A., Chouinard, M.J., Chouinard, S., & Richer, F. (2005). Early Huntington's disease affects movements in transformed sensorimotor mappings. *Brain Cogn*, 57(3), 236-243.
- Braak, H., Rüb, U., Gai, W.P., & Del Tredici, K. (2003) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*, 110(5), 517-536.
- Brooks, D.J. (2000) PET studies and motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 23(10 Suppl), S101-8.
- Brooks, V., Hilperath, F., Brooks, M., Ross, H.G., & Freund, H.J. (1995). Learning "what" and "how" in a human motor task. *Learn Mem*, 2, 225-242.
- Brown, P., Chen, C.C., Wang, S., Kuhn, A.A., Doyle, L., Yarrow, K., et al. (2006). Involvement of human basal ganglia in offline feedback control of voluntary movement. *Curr Biol*, 16(21), 2129-2134.
- Brown, R.M., & Robertson, E.M. (2007). Inducing motor skill improvements with a declarative task. *Nat Neurosci*, 10(2), 148-149.
- Brown, R.G., & Marsden, C.D. (1990) Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci*, 13(1), 21-29.
- Brucke, T., Asenbaum, S., Pirker, W., Djamshidian, S., Wenger, S., Wober, C., et al. (1997). Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl*, 50, 9-24.

- Buch, E.R., Brasted, P.J., & Wise, S.P. (2006). Comparison of population activity in the dorsal premotor cortex and putamen during the learning of arbitrary visuomotor mappings. *Exp Brain Res*, 169(1), 69-84.
- Bymaster, F.P., Calligaro, D.O., Falcone, J.F., Marsh, R.D., Moore, N.A., Tye, N.C., et al. (1996). Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 14, 87-96.
- Centonze, D., Gubellini, P., Picconi, B., Calabresi, P., Giacomini, P., & Bernardi, G. (1999). Unilateral dopamine denervation blocks corticostriatal LTP. *J Neurophysiol*, 82(6), 3575-3579.
- Centonze, D., Gubellini, P., Pisani, A., Bernardi, G., & Calabresi, P. (2003). Dopamine, acetylcholine and nitric oxide systems interact to induce corticostriatal synaptic plasticity. *Rev Neurosci*, 14(3), 207-216.
- Chiodo, L.A., & Bunney, B.S. (1983). Typical and atypical neuroleptics: Differential effect of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopamine neurons. *Journal of Neurosciences*, 3, 1607-1619.
- Chouinard, G., & Chouinard, A.R. (1979). Extrapyramidal symptom rating scale (ESRS).
- Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., Bloom, D., Addington, D., MacEwan, G.W., et al. (1993). A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 13(1), 25-40.
- Clare, L., McKenna, P.J., Mortimer, A.M., & Baddeley, A.D. (1993). Memory in schizophrenia: What is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia*, 31, 1225-1241.
- Claus, A., Bollen, J., De Cuyper, H., Eneman, M., Malfroid, M., Peuskens, J., & Heylen, S. (1992). Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand*, 85(4), 295-305.
- Clower, D.M., Hoffman, J.M., Votaw, J.R., Faber, T.L., Woods, R.P., & Alexander, G.E. (1996). Role of posterior parietal cortex in the recalibration of visually guided reaching. *Nature*, 383(6601), 618-621.
- Cohen, M.M. (1973). Visual feedback, distribution of practice, and intermanual transfer of prism aftereffects. *Percept Mot Skills*, 37(2), 599-609.
- Cohen, N.J., & Squire, L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210, 207-210.

- Cohen, N.J., Eichenbaum, H., Deacedo, B.S., & Corkin, S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Ann NY Acad Sci*, 210, 54-71.
- Contreras-Vidal, J.L., Buch, E.R. (2003). Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Exp Brain Res*, 150(1), 25-32.
- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., & Robbins, T.W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex*, 11(12), 1136-1143.
- Cooper, A.J., & Stanford, I.M. (2001) Dopamine D2 receptor mediated presynaptic inhibition of striatopallidal GABA(A) IPSCs in vitro. *Neuropharmacology*, 41(1), 62-71.
- Corkin, S. (1968). Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal lobe excision. *Neuropsychologia*, 6, 255-265.
- Cronin-Golomb, A., Corkin, S., & Growdon, J.H. (1994). Impaired problem solving in Parkinson's disease: impact of a set-shifting deficit. *Neuropsychologia*, 32(5), 579-593.
- Cunningham, H.A., & Welch, R.B.J. (1994). Multiple concurrent visual-motor mappings: implications for models of adaptation. *Exp Psychol Hum Percept Perform*, 20(5), 987-999.
- Dagher, A., Owen, A.M., Boecker H., & Brooks D.J. (2001) The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain*, 124(Pt 5), 1020-1032.
- Danion, J.M., Peretti, S., Grange, D., Bilik, M., Imbs, J.L., & Singer, L. (1992). Effects of chlorpromazine and lorazepam on explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 108, 345-351.
- Deiber, M.P., Wise, S.P., Honda, M., Catalan, M.J., Grafman, J., & Hallett, M. (1997). Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol*, 78(2), 977-991.
- DeLong, M.R. (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 13(7), 281-285.
- Dewey, R.B.Jr, Maraganore, D.M., Ahlskog, J.E., & Matsumoto, J.Y. (1996) Intranasal apomorphine rescue therapy for parkinsonian "off" periods. *Clin Neuropharmacol*, (3), 193-201.
- Doyon, J. (1997). Skill learning. *Int Rev Neurobiol*, 41, 273-294.

- Doyon, J., Owen, A.M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A.C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci*, 8(4), 637-648.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R. Jr., Castonguay, M., Bedard, P.J., Bedard, F., & Bouchard, J.P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn.* 34(2), 218-245.
- Doyon, J., Laforce, R. Jr., Bouchard, G., Gaudreau, D., Roy, J., Poirier, M., et al. (1998). Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. *Neuropsychologia*. 36(7), 625-641.
- Doyon, J., Song, A.W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M.M., & Ungerleider, L.G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(2), 1017-1022.
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L.G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41(3), 252-262.
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 161-167.
- Dresel, S., Mager, T., Rossmuller, B., Meisenzahl, E., Hahn, K., Moller, H.J., & Tatsch, K. (1999). In vivo effects of olanzapine on striatal dopamine D(2)/D(3) receptor binding in schizophrenic patients: an iodine 123 iodobenzamine single-photon emission tomography study. *European Journal of nuclear medicine*, 26(8), 62-868.
- Dubois, B., Boller, F., Pilon, B., & Agid, Y. (1993). Cognitive deficits in Parkinson's disease. In Boller F & Grafman J (eds), *Handbook of neuropsychology* (pp. 195-240). Amsterdam: Elsevier.
- Eslinger, P.J. & Grattan, L.M. (1994). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31(1), 17-28
- Farde, L., Nordström, A.L., Wiesel, F.A., Pauli, S., Halldin, C., & Sedvall, G. (1992). Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects. *Archives of General Psychiatry*, 49, 538-544.
- Floyer-Lea, A., & Matthews, P.M. (2004) Changing brain networks for visuomotor control with increased movement automaticity. *J Neurophysiol*, 92(4), 2405-2412.
- Floyer-Lea, A., & Matthews, P.M. (2005) Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J Neurophysiol*, 94(1), 512-518.

- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *Journal of psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Fucetola, R., Smith, M.C. (1997). Distorted visual feedback effects on drawing in Parkinson's disease. *Acta Psychol (Amst)*, 95(3), 255-266.
- Gabrieli, J.D., Stebbins, G.T., Singh, J., Willingham, D.B., & Goetz, C.G. (1997). Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology*, 11(2), 272-281.
- Georgiou, N., Phillips, J.G., Bradshaw, J.L., Cunnington, R., & Chiu, E. (1997). Impairments of movement kinematics in patients with Huntington's disease: a comparison with and without a concurrent task. *Mov Disord*, 12(3), 386-396.
- Goldberg, T.E., Saint-Cyr, J.A., & Weinberger, D.R. (1990). Assessment of procedural learning and problem solving by tower of Hanoi type tasks. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 2, 165-173.
- Gotham, A.M., Brown, R.G., & Marsden, C.D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 111 (Pt 2), 299-321.
- Graybiel, A.M., Aosaki, T., Flaherty, A.W., & Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, 265, 1826-1831.
- Graybiel, A.M. (1995). Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, 5, 733-741.
- Graybiel, A.M. (1998). The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem*, 70, 119-136.
- Grafton, S.T., Mazziotta, J.C., Presty, S., Friston, K.J., Frackowiak, R.S.J., & Phelps, M.E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *Journal of Neuroscience*, 12, 2542-2548.
- Grafton, S.T., Woods, R.P., & Tyszka, J.M. (1994). Functional imaging of procedural motor learning relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum Brain Mapp*, 1, 221-234.
- Granholt, E., Bartzokis, G., Asarnow, R.F., & Marder, S.R. (1993). Preliminary association between motor procedural learning, basal ganglia T2 relaxation times and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Psychiatr Res Neuroimag*, 50, 33-44.

- Gras-Vincedon, A., Danion, J.M., Grangé, D., Bilik, M., Wilard-Schroeder, D., Sichel, J.P., & Singer, L. (1994). Explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 13, 117-126.
- Green, M.F., Kern, R.S., Williams, O., McGurk, S., & Kee, K. (1997). Procedural learning in schizophrenia: Evidence from striatal reaction time. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2, 123-134.
- Grosse-Wentrup, M., & Contreras-Vidal, J.L. (2007). The role of the striatum in adaptation learning: a computational model. *Biol Cybern*, 96(4), 377-388.
- Haaland, K.Y., Harrington, D.L., O'Brien, S., & Hermanowicz, N. (1997). Cognitive-motor learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 11(2), 180-186.
- Hadj-Bouziane, F., Meunier, M., & Boussaoud, D. (2003). Conditional visuo-motor learning in primates: a key role for the basal ganglia. *J Physiol Paris*, 97(4-6), 567-579.
- Halsband, U., & Lange, R.K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, 99(4-6), 414-424.
- Harrington, D.L., Haaland, K.Y., Yeo, R.A., & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: Impaired motor but not visuoperceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 323-339.
- Hauser, R.A., & Zesiewicz, T.A. (1997) Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12(5), 756-9.
- Heindel, W.C., Butters, N., & Salmon, D.P. (1988). Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's disease. *Behav Neurosci*, 102(1), 141-147.
- Heindel, W.C., Salmon, D.P., Shults, C.W., Walicke, P.A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicate memory systems: A comparison of Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease patients. *J Neurosci*, 9, 582-587.
- Herrick-Davis, K., Grinde, E., & Teitler, M. (2000). Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-Hydroxytryptamine_{2C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 295, 226-232.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y., & Kawagoe, R. (2000) Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev*, 80(3), 953-978.
- Hoehn, M.M., & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism, onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.

- Imamizu, H., Uno, Y., & Kawato, M. (1995). Internal representations of the motor apparatus: implications from generalization in visuomotor learning. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 21(5), 1174-1198.
- Imamizu, H., Sugimoto, N., Osu, R., Tsutsui, K., Sugiyama, K., Wada, Y., & Kawato, M. (2007). Explicit contextual information selectively contributes to predictive switching of internal models. *Exp Brain Res*, Epub ahead of print.
- Inoue, K., Kawashima, R., Satoh, K., Kinomura, S., Goto, R., Sugiura, M., et al. (1997). Activity in the parietal area during visuomotor learning with optical rotation. *Neuroreport*, 8(18), 3979-3983.
- Jaeger, D., Gilman, S., & Aldridge, J.W. (1995). Neuronal activity in the striatum and pallidum of primates related to the execution of externally cued reaching movements. *Brain Res*, 694(1-2), 111-127.
- Jeannerod, M. (1986). Models for the programming of goal-directed movements (or how to get things less complex). *Arch Int Physiol Biochim*, 94(4), C63-76.
- Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S., & Passingham, R.E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci*, 14(6), 3775-3790.
- Jog, M.S., Kubota, Y., Connolly, C.I., Hillegaart, V., & Graybiel, A.M. (1999) Building neural representation of habits. *Science*, 286, 1745-1749.
- Jueptner, M., Frith, C.D., Brooks, D.J., Frackowiak, R.S., & Passingham, R.E. (1997) Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol*, 77, 1325-1337.
- Jueptner, M., & Weiller, C. (1998). A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain*, 121 (Pt 8), 1437-1449.
- Kapur, S. (1998). A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging. *Molecular Psychiatry*, 3, 135-140.
- Kapur, S., Remington, G., Zipursky, R.B., Wilson, A.A., & Houle, S. (1995). The D₂ dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: A PET study. *Life Sciences*, 57, 103-107.
- Kapur, S., Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 158, 360-369.

- Kapur, S., Zipursky, R., Roy, P., Jones, C., Remington, G., Reed, K., & Houle, S. (1997). The relationship between D₂ receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: A PET study. *Psychopharmacology*, 131, 148-152.
- Kapur, S., Zipursky, R.B., Remington, G., Jones, C., DaSilva, J., Wilson, A.A., & Houle, S. (1998). 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A PET investigation. *American Journal of Psychiatry*, 155, 921-928.
- Kapur, S., Zipursky, R.B., & Remington, G. (1999). Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 286-293.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezard, P., Adams, M.M., Turner, R., & Ungerleider, L.G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 861-868.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1988). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kennedy, K.M., & Raz, N. (2005). Age, sex and regional brain volumes predict perceptual-motor skill acquisition. *Cortex*, 41(4), 560-569.
- Khan, M.A., Franks, I.M., Elliott, D., Lawrence, G.P., Chua, R., Bernier, P.M., et al. (2006). Inferring online and offline processing of visual feedback in target-directed movements from kinematic data. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(8), 1106-1121.
- Klemm, E., Grunwald, F., Kasper, S., Menzel, C., Broich, K., et al. (1996). [123I]IBZM SPECT for imaging of striatal D₂ dopamine receptors in 56 schizophrenic patients taking various neuroleptics. *HJ.Am J Psychiatry*, 153(2), 183-190.
- Knopman, D., Nissen, M.J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: Evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia*, 29, 245-254.
- Krakauer, J.W., Ghilardi, M.F., Mentis, M., Barnes, A., Veytsman, M., Eidelberg, D., & Ghez, C. (2004). Differential cortical and subcortical activations in learning rotations and gains for reaching: a PET study. *J Neurophysiol*, 91(2), 924-933.
- Krebs, H.I., Hogan, N., Hening, W., Adamovich, S.V., & Poizner, H. (2001). Procedural motor learning in Parkinson's disease. *Brain Res*, 141(4), 425-437.
- Kropotov, J.D., & Etlinger, S.C. (1999). Selection of actions in the basal ganglia-thalamocortical circuits: review and model. *Int J Psychophysiol*, 31(3), 197-217.

- Kumari, V., Coor, P.J., Mulligan, O.F., Cotter, P.A., Checkley, S.A., & Gray, J.A. (1997). Effects of acute administration of d-amphetamine and haloperidol on procedural learning in man. *Psychopharmacology*, 129, 271-276.
- Kung, M.P., Liu, B.L., Yang, Y.Y., Billings, J.J., & Kung, H.F. (1991) A kit formulation for preparation of iodine-123-IBZM: a new CNS D-2 dopamine receptor imaging agent. *J Nucl Med*, 32(2), 339-342.
- Laforce, R. Jr., & Doyon, J. (2002). Differential role for the striatum and cerebellum in response to novel movements using a motor learning paradigm. *Neuropsychologia*, 40(5), 512-517.
- Lafleur, M.F., Jackson, P.L., Malouin, F., Richards, C.L., Evans, A.C., & Doyon, J. (2002). Motor learning produces parallel dynamic functional changes during the execution and imagination of sequential foot movements. *Neuroimage*, 16(1), 142-157.
- Lahti, A.C., Tamminga, C.A. (1995). Recent developments in the neuropharmacology of schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm*, 52(3 Suppl 1), S5-8.
- Lange, K.W. (1998) Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 13(5), 381-389.
- Lauwereyns, J., Watanabe, K., Coe, B., & Hikosaka, O. (2002). A neural correlate of response bias in monkey caudate nucleus. *Nature*, 418(6896), 413-417.
- Lavalaye, J., Linszen, D.H., Booij, J., Reneman, L., Gersons, B.P., & van Royen, E. (1999). Dopamine D₂ receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 92(1), 33-44.
- Levesque, M., Bedard, M.A., Courtemanche, R., Tremblay, P.L., Scherzer, P., & Blanchet, P.J. (2007) Raclopride-induced motor consolidation impairment in primates: role of the dopamine type-2 receptor in movement chunking into integrated sequences. *Exp Brain Res*, 182(4), 499-508.
- Lewis, S.J., Slabosz, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., & Owen, A.M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 823-832.
- Lobbezoo, F., Soucy, J.P., Montplaisir, J.Y., & Lavigne, G.J. (1996). Striatal D₂ receptor binding in sleep bruxism: A controlled study with iodine-123-iodobenzamide and single-photon-emission computed tomography. *J Dental Research*, 75, 1804-1810.
- Marié, R.M., Barré, L., Dupuy, B., Viader, F., Defer, G., & Baron, J.C. (1999). Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 260(2), 77-80.
- Marsden, C.D. (1983) Neuromelanin and Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 19, 121-141.

- Marsden, C.D., & Obeso, J.A. (1994). The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain*, 117, 877-897.
- Martin, T.A., Norris, S.A., Greger, B.E., & Thach, W.T. (2002). Dynamic coordination of body parts during prism adaptation. *J Neurophysiol*, 88(4), 1685-1694.
- Matsumoto, N., Hanakawa, T., Maki, S., Graybiel, A.M., & Kimura, M. (1999). Role of nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol*, 82(2), 978-998.
- Meador-Woodruff, J.H., Damask, S.P., & Watson, S.J. (1994). Differential expression of autoreceptors in the ascending dopamine systems of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 8297-8301.
- Meisenzahl, E.M., Dresel, S., Frodl, T., Schmitt, G.J., Preuss, U.W., Rossmuller, B., et al. (2000). D₂ receptor occupancy under recommended and high doses of olanzapine: an iodine-123-iodobenzamine SPECT study. *Journal of Psychopharmacology*, 14(4), 364-370.
- Meltzer, H.Y. (1998) New insights into schizophrenia through atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*, 1, 193-196.
- Meltzer, H.Y. (1994). An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry*, 55 Suppl B, 47-52.
- Meltzer, H.Y., Matsubara, S., & Lee, J.C. (1989). The ratio of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacological Bulletin*, 25, 390-392.
- Meltzer, H.Y., Matsubara, S., & Lee, J.C. (1989) Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin pK_i values. *J Pharmacol Exp Ther*, 251, 238-251.
- Messier, J., Adamovich, S., Jack, D., Hening, W., Sage, J., & Poizner, H. (2007). Visuomotor learning in immersive 3D virtual reality in Parkinson's disease and in aging. *Exp Brain Res*, 179(3), 457-74
- Michal, P., Lysikova, M., El-Fakahany, E.E., & Tucek, S. (1999). Clozapine interaction with M₂ and M₄ subtypes of muscarinic receptors. *European Journal of Pharmacology*, 376, 119-125.
- Michel, L., Danion, J.M., Grang, D., & Sandner, G. (1998). Cognitive skill learning and schizophrenia: Implications for cognitive remediation. *Neuropsychology*, 12, 590-599.

- Miller, C.H., Mohr, F., Umbricht, D., Woerner, M., Fleischhacker, W.W., & Lieberman, J.A. (1998). The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone and conventional antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 69-75.
- Mink, J.W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 50(4), 381-425.
- Mirenowicz, J., & Schultz, W. (1994). Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *J Neurophysiol*, 72, 1024-1027.
- Nambu, A. (2004) A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res*, 143, 461-466.
- Nakajima, Y. (1988). Effects of up-down visual inversion on motor skills. *Percept Mot Skills*, 67(2), 419-422.
- Newell, K.M., Morris, L.R., & Scully, D.M. (1985). Augmented information and the acquisition of skill in physical activity. *Exerc Sport Sci Rev*, 13, 235-261.
- Nicola, S.M., Woodward Hopf, F., & Hjelmstad, G.O. (2004). Contrast enhancement: a physiological effect of striatal dopamine? *Cell Tissue Res*, 318, 93-106.
- Nordstrom, A.L., Farde, L., Wiesel, F.A., Forslund, K., Pauli, S., Halldin, C., & Uppfeldt, G. (1993). Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 33(4), 227-235.
- Nyberg, S., Farde, L., Eriksson, L., Halldin, C., & Eriksson, B. (1993). 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain: A PET study with risperidone. *Psychopharmacology*, 110, 265-272.
- Ogura, T., Ogata, M., Akita, H., Jitsuki, S., Akiba, L., Noda, K., et al. (2005). Impaired acquisition of skilled behavior in rotarod task by moderate depletion of striatal dopamine in a pre-symptomatic stage model of Parkinson's disease. *Neurosci Res*, 51(3), 299-308.
- Owen, A.M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A.C. (1998) Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. *Brain*, 121: 949-965.
- Paquet, F., Soucy, J.P., Stip, E., Levesque, M., Elie, A., & Bedard, M.A. (2004). Comparison between olanzapine and haloperidol on procedural learning and the relationship with striatal D2 receptor occupancy in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16(1), 47-56.

- Peretti, C.S., Danion, J.M., Kauffman-Muller, F., Grange, D., Patat, A., & Rosenzweig, P. (1997). Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacol (Berl)*, 131, 329-338.
- Petersen, S.E., van Mier, H., Fiez, J.A., & Raichle, M.E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 853-860.
- Pilowsky, L.S., Busatto, G.F., Taylor, M., Costa, D.C., Sharma, T., Sigmundsson, T., et al. (1996). Dopamine D₂ receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine – A ¹²³I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology*, 124, 148-153.
- Richer, F., Chouinard, M.J., & Rouleau, I. (1999). Frontal lesions impair the attentional control of movements during motor learning. *Neuropsychologia*, 37(12), 1427-1435.
- Readler, T.J., Knable, M.B., Lafargue, T., Urbina, R.A., Egan, M.F., Pickar, D., & Weinberger, D.R. (1999). In vivo determination of striatal dopamine D₂ receptor occupancy in patients treated with olanzapine. *Psychiatry Research*, 90(2), 81-90.
- Redgrave, P., Prescott, T.J., & Gurney, K. (1999) The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, 89(4), 1009-1023.
- Remington, G., & Kapur, S. (1999). D₂ and 5-HT₂ receptor effects of antipsychotics: Bridging basic and clinical findings using PET. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (Supp. 10), 15-19.
- Riederer, P., & Wuketich, S. (1976) Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *J Neural Transm*, 38, 277-301.
- Robertson, E.M., Pascual-Leone, A., & Miall, R.C. (2004) Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci.*, 5(7), 576-582.
- Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E., & Lang, A.E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111, 941-959.
- Sarazin, M., Deweer, B., Merkl, A., Von Poser, N., Pillon, B., & Dubois, B. (2002). Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17(2), 265-273.
- Scherer, H., Bedard, M.A., Stip, E., Paquet, F., Richer, F., Beriault, M., et al. (2004). Procedural learning in schizophrenia can reflect the pharmacologic properties of the antipsychotic treatments. *Cogn Behav Neurol*, 17(1), 32-40.

- Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci*, *13*, 900-913.
- Schwartz, B.L., Rosse, R.B., Veazey, C., & Deutsch, S.I. (1996). Impaired motor skill learning in schizophrenia: Implications for corticostriatal dysfunction. *Biological Psychiatry*, *39*, 241-248.
- Scoville, W.B., Dunsmore, R.H., Liberson, W.T., Henry, C.E., & Pepe, A. (1953). Observations on medial temporal lobotomy and uncotomy in the treatment of psychotic states; preliminary review of 19 operative cases compared with 60 frontal lobotomy and undercutting cases. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, *31*, 347-373.
- Seeger, T.F., Seymour, P.A., Schmidt, A.W., Zorn, S.H., Schulz, D.W., Lebel, L.A., et al. (1995). Ziprazidone (CP-88,059): A new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *275*, 101-133.
- Seidler, R.D., Noll, D.C., & Chintalapati, P. (2006). Bilateral basal ganglia activation associated with sensorimotor adaptation. *Exp Brain Res*, *175*(3), 544-555.
- Seitz, R.J., Roland, P.E., Bohm, C., Greitz, T., & Stone-Elander, S. (1990). Motor learning in man: a positron emission tomography study. *Neuroreport*, *1*, 57-66.
- Seitz, R.J., Canvan, A.G.M., Yaguez, L., Herzog, H., Tellmann, L., Knorr, U., et al. (1997). Representation of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: evidences for controlled and automatic performance. *Eur J. Neurosci*, *4*, 378-389.
- Shadmehr, R., & Holcomb, H.H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, *277*(5327), 821-825.
- Shink, E., Bevan, M.D., Bolam, J.P., & Smith, Y. (1996) The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience*, *73*(2), 335-357.
- Siebert, R.J., Taylor, K.D., Weatherall, M., & Abernethy, D.A. (2006) Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology*, *20*, 490-495.
- Smith, Y., Bevan, M.D., Shink, E., & Bolam, J.P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*, *86*, 353-387.
- Soliveri, P., Brown, R.G., Jahanshahi, M., Caraceni, T., Marsden, C.D. (1997). Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease. *Brain*, *120* (Pt 8), 1325-1337.

- Squire, L.R. (1982). The neuropsychology of human memory. *Annu Rev Neurosci*, 5, 241-73.
- Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 99(2), 195-231.
- Tauscher, J., Küfferle, B., Asenbaum, S., Fischer, P., Pezawas, L., Barnas, C., et al. (1999). In vivo 123I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*, 141, 175-181.
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A., & Lang, A.E. (1986) Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*, 109 (Pt 5):845-883.
- Teulings, H.L., Contreras-Vidal, J.L., Stelmach, G.E., & Adler, C.H. (2002). Adaptation of handwriting size under distorted visual feedback in patients with Parkinson's disease and elderly and young controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(3), 315-324.
- Thomas-Ollivier, V., Reymann, J.M., Le Moal, S., Schuck, S., Lieury, A., & Allain, H. (1999). Procedural memory in recent-onset Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10(2), 172-180.
- Toni, I., & Passingham, R.E. (1999). Prefrontal-basal ganglia pathways are involved in the learning of arbitrary visuomotor associations: a PET study. *Exp Brain Res*, 127(1), 19-32.
- Tracy, J.I., Faro, S.S., Mohammed, F., Pinus, A., Christensen, H., & Burkland, D. (2001), A comparison of 'Early' and 'Late' stage brain activation during brief practice of a simple motor task. *Brain Res Cogn Brain Res*, 10(3), 303-316.
- Tracy, J., Flanders, A., Madi, S., Laskas, J., Stoddard, E., Pyrros, A., et al. (2003). Regional brain activation associated with different performance patterns during learning of a complex motor skill. *Cereb Cortex*, 13(9), 904-910.
- Trueman, R.C., Brooks, S.P., & Dunnett, S.B. (2005) Implicit learning in a serial choice visual discrimination task in the operant 9-hole box by intact and striatal lesioned mice. *Behav Brain Res*, 159(2), 313-322.
- Ungerleider, L.G. (1995). Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science*, 270(5237), 769-775.
- Ungerleider, L.G., Doyon, J., Karni, A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem*, 78(3), 553-564.
- van Mier, H., Tempel, L.W., Perlmutter, J.S., Raichle, M.E., Petersen, S.E. (1998). Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J Neurophysiol*, 80(4), 2177-2199.

- Willingham, D.B., Hollier, J., & Joseph, J. (1995). A Macintosh analogue of the rotary pursuit task. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers*, 27, 491-495.
- Wolpert, D.M., Ghahramani, Z., & Jordan, M.I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science*, 269, 1880-1882.
- Xiberas, X., Martinot, J.L., Mallet, L., Artiges, E., Loc'H, C., Maziere, & B., Paillere-Martinot, M.L. (2001). Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 179, 503-508.
- Zgaljardic, D.J., Borod, J.C., Foldi, J.C., & Mattis, P. (2003) A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognit Behav Neurol*, 16(4), 193-210.